

# THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

le titre d'Ingénieur-Docteur

par

DOU/79

Hervé DOUCERAIN

ST4/4117

SYNTÈSE D'HÉTEROCYCLES AZOTÉS ET D'ANALOGUES  
APPARENTÉS AU SQUELETTE DE L'ÉBURNANE

soutenue le 9 Novembre 1976 devant la commission d'examen

M.	H. KAGAN	Président
Mlle	J. FICINI	Examinateurs
MM.	P. POTIER	
	N'GUYEN T.A.	
	C. RICHE	
	MMESSER	

**A Caroline,**

**A Pauline,**

**A mes Parents,**

**En témoignage d'affection  
et de profond attachement.**

Lorsque j'ai entrepris les recherches qui font l'objet de cette thèse, Monsieur le Professeur M.-M. JANOT, Membre de l'Institut, était Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles ; qu'il me soit permis de le remercier de m'avoir accueilli dans cet Institut.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement son successeur, Monsieur P. POTIER, Directeur de Recherche au C.N.R.S., qui m'a guidé et encouragé durant les trois ans passés dans son laboratoire.

Je veux exprimer ma reconnaissance à Monsieur C. THAL, Maître de Recherche au C.N.R.S., qui m'a confié le sujet de ce travail, m'a conseillé tout au long de son élaboration et m'a conduit à sa réalisation grâce à une entente et une coopération fructueuses.

Je remercie Monsieur le Professeur H. KAGAN qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, ainsi que Mademoiselle le Professeur J. FICINI, Monsieur P. POTIER, Monsieur N'GUYEN TRONG ANH, Monsieur M. MESSEUR, Monsieur C. RICHE, qui ont accepté de juger ce travail.

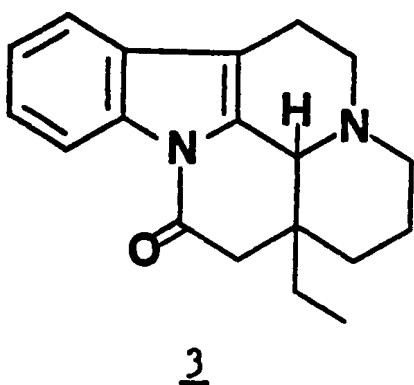
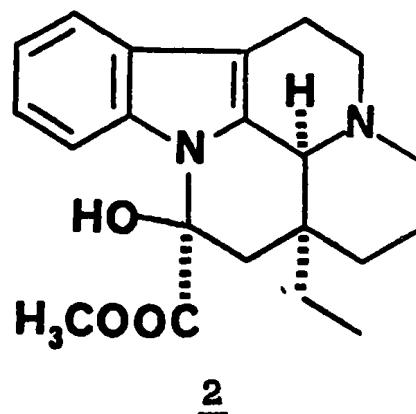
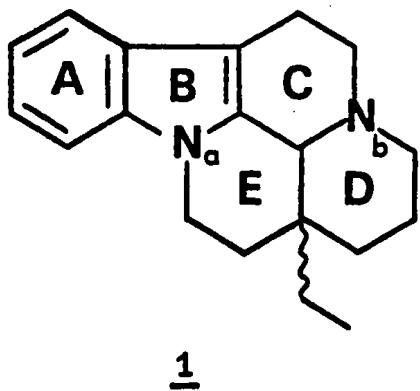
Je remercie Messieurs R. JACOB, G. JOLLES et R. JEAMBOURQUIN de la Direction Scientifique de Rhône-Poulenc, qui m'ont aidé à résoudre les problèmes matériels qui conditionnent la vie d'un chercheur.

Je remercie également Messieurs M. MESSEUR, C. JEANMART et L. NINET du Centre de Recherche Rhône-Poulenc de Vitry avec lesquels nous avons eu des échanges fréquents et positifs.

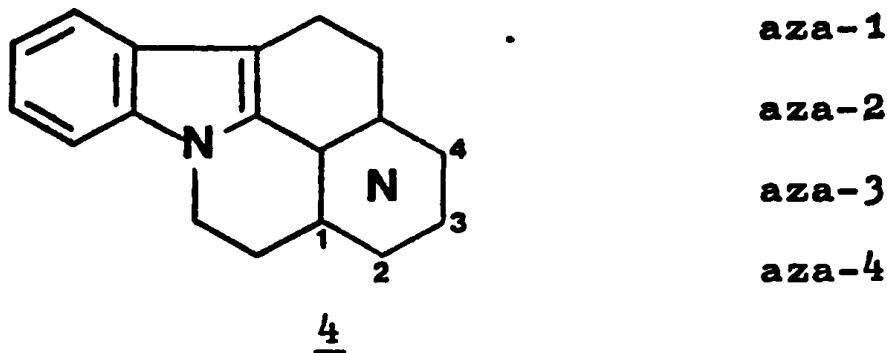
## INTRODUCTION

Les alcaloïdes indoliques du groupe de l'éburnane 1 représentent une classe importante de composés naturels du fait des propriétés pharmacologiques de certains d'entre eux. Il en est ainsi des dérivés du type de la vincamine 2 [1].

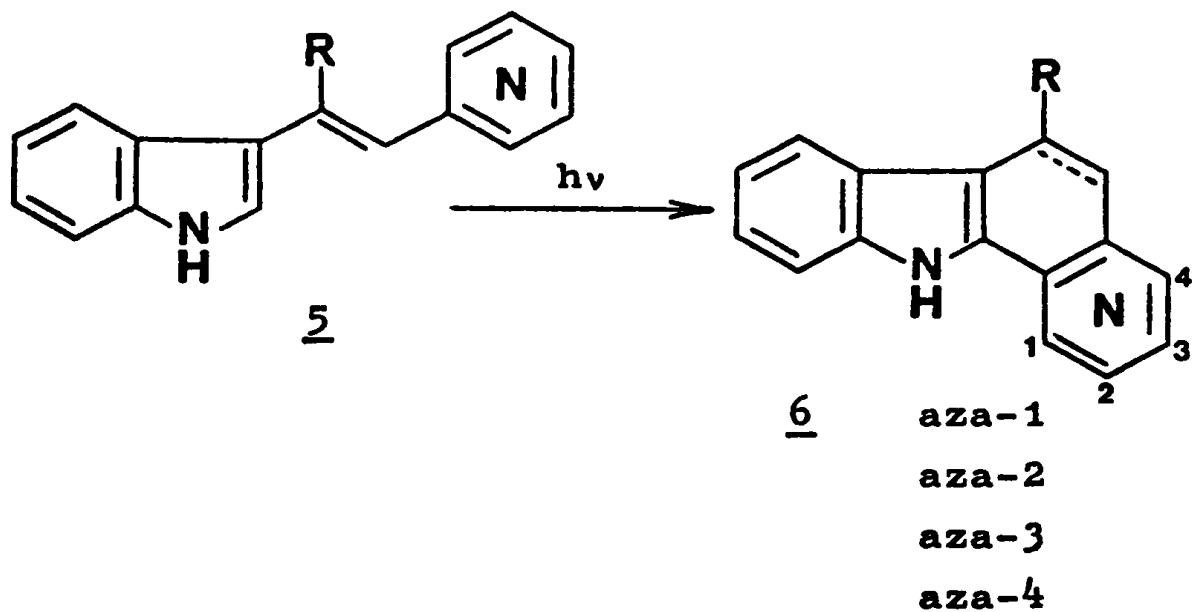
L'étude de nouvelles méthodes d'accès à ce type de composés : vincamine 2, éburnamonine 3 et les synthèses d'analogues nécessaires aux études de corrélations entre les structures et les activités biologiques constituent des thèmes de recherche de notre laboratoire.



Dans le cadre de ces études, j'ai abordé la préparation de composés pentacycliques du type 4, analogues structuraux des produits naturels 2 et 3, dans lesquels l'atome d'azote N<sub>b</sub> occupe les différentes positions du cycle D.



Une étape importante pour la réalisation de cet objectif est la préparation, par voie photochimique, des pyrido-carbazoles du type 6 précurseurs des molécules du type 4 :



Ce travail fait l'objet de la présente thèse. Nous examinerons successivement les chapitres suivants :

## PLAN

**1 - RAPPEL SUR LES PHOTOCYCLISATIONS DE COMPOSÉS APPARENTÉS AUX STILBÈNES**

- 1.1. Cyclisation photochimique des stilbènes
- 1.2. Cyclisation photochimique des stilbazoles
- 1.3. Conclusions.

**2 - PHOTOCYCLISATION DES ( $\beta$ -INDOLYL)-1 PYRIDYL-2 ACRYLONITRILES : PRÉPARATION DES PYRIDO [a] CARBAZOLES**

- 2.1. Photocyclisation du ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\beta$ -pyridyl)-2 acrylonitrile
  - 2.1.1. En milieu oxydant
  - 2.1.2. En milieu non oxydant
  - 2.1.3. En présence de certains sels métalliques
- 2.2. Photocyclisation du ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\alpha$ -pyridyl)-2 acrylonitrile
  - 2.2.1. En milieu oxydant
  - 2.2.2. En milieu non oxydant
  - 2.2.3. En présence de certains sels métalliques
- 2.3. Photocyclisation du ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\gamma$ -pyridyl)-2 acrylonitrile
  - 2.3.1. En milieu oxydant
  - 2.3.2. En milieu non oxydant
  - 2.3.3. En présence de certains sels métalliques
- 2.4. Conclusions.

**3 - ÉLABORATION DE SQUELETTES PENTACYCLIQUES**

- 3.1. Synthèse de l'oxo-12 carbométhoxy-6 tétrahydro ( $13H, 1H, 2H, 3H$ ) indolo[3,2,1-i,j] pyrido[1,2,3-d,e] quinoxaline
  - 3.1.1. Préparation
  - 3.1.2. Structure

3.2. Synthèse de 1'oxo-12 octahydro(13H,1H,2H,3H,4H,5H,6H) indolo[3,2,1-i,j] pyrido[1,2,3-d,e] quinoxaline

3.2.1. Préparation

3.2.2. Structure

3.3. Synthèse de 1'oxo-12 cyano-6,13H indolo[3,2,1-i,j] pyrido[2,3,4-d,e] quinoléïne

3.3.1. Préparation

3.3.2. Structure

3.4. Conclusions.

4 - ÉTUDE DE COMPOSÉS INDOLIQUES PAR DIFFRACTION DES RAYONS X

4.1. Introduction : rappel des méthodes utilisées

4.2. Structure des cyano-6-(aminophényl-1')-7:2'-isoquinoléïne et spiro[2H-indole-3,7'-(méthyl-1' cyano-6' tétrahydro-1',8',2',5'-7'H-pyridine-1')]

4.2.1. Partie expérimentale

4.2.2. Résolution - Affinements

4.2.3. Description

4.3. Structure de la bonafousine, alcaloïde isolé de Bonafousia tetrastachya (Apocynacées)

4.3.1. Partie expérimentale

4.3.2. Résolution - Affinements

4.3.3. Description de la molécule.

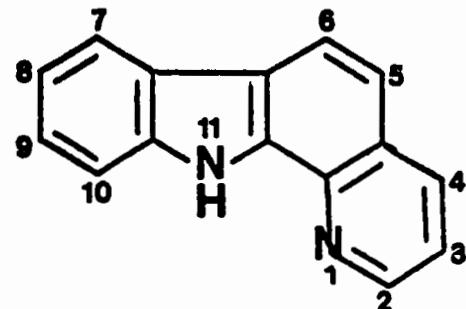
CONCLUSION GENERALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

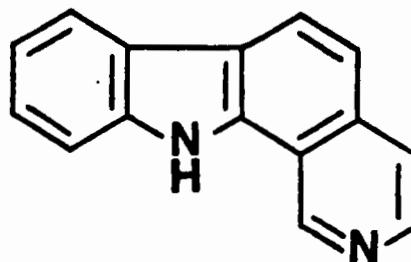
BIBLIOGRAPHIE

## NOMENCLATURE

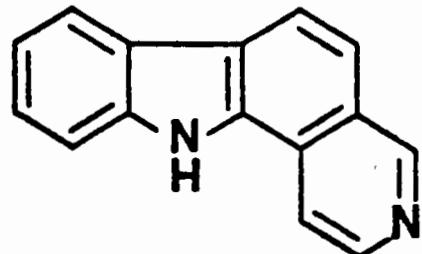
Nous suivrons la nomenclature des hétérocycles selon le Ring Index [2]. Les structures suivantes serviront de références :



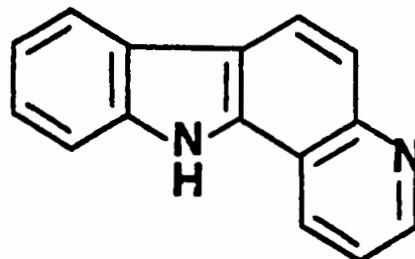
11H-pyrido[2,3-a] carbazole



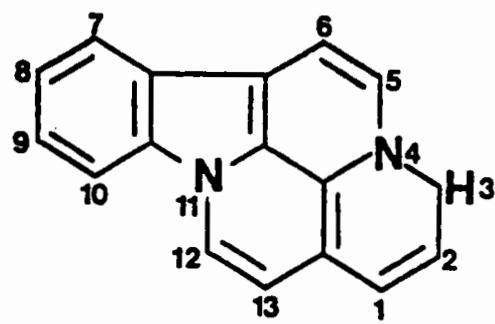
11H-pyrido[3,4-a] carbazole



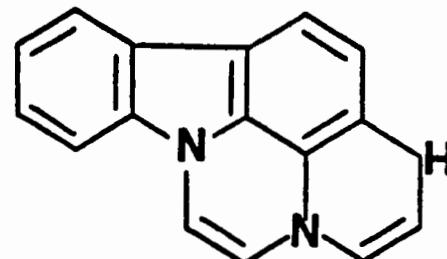
11H-pyrido[4,3-a] carbazole



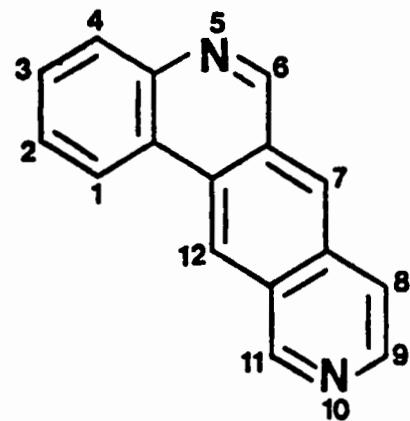
11H-pyrido[3,2-a] carbazole



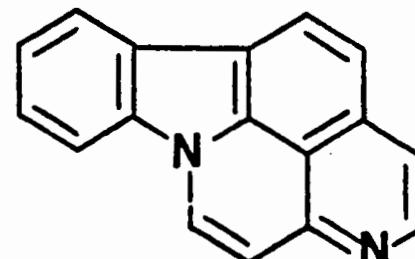
3H-indolo[3,2,1-d,e] pyrido[3,2,1-i,j] naphthyridine[1,5]



3H-indolo[3,2,1-d,e] pyrido[1,2,3-i,j] quinoxaline



Pyrido[4,3-j] phénanthridine

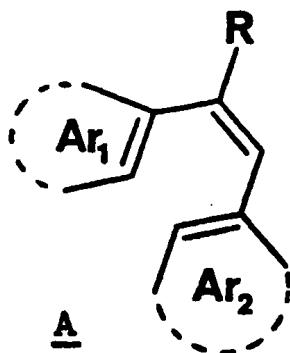


Indolo[3,2,1-i,j] pyrido[2,3,4-d,e] quinoléine

## 1 - RAPPEL SUR LA PHOTOCYCLISATION DE COMPOSÉS APPARENTÉS AU STILBÈNE

La synthèse photochimique de différents squelettes indoliques rattachés à des substances naturelles, déjà abordée dans notre laboratoire [4,5], a été poursuivie.

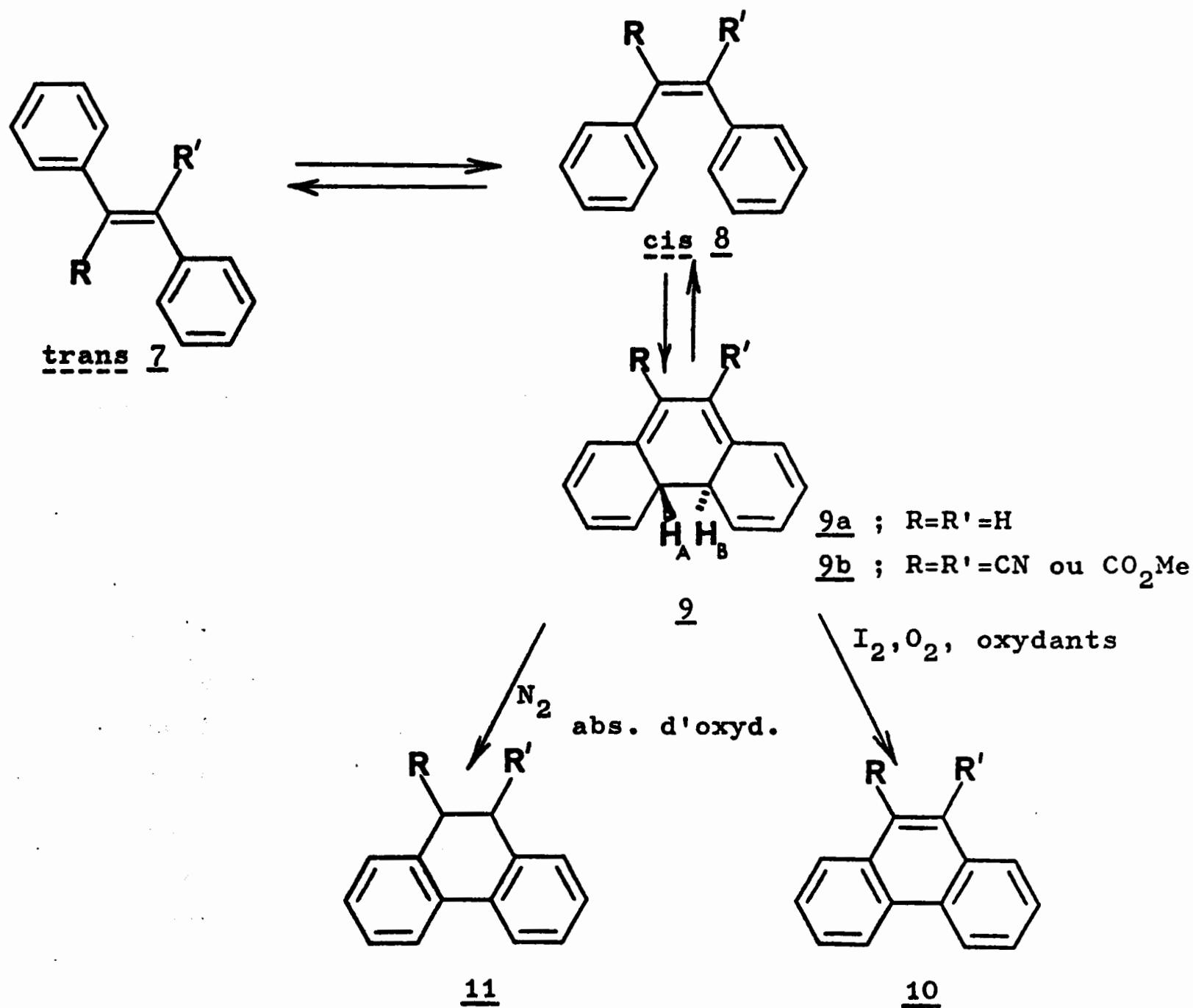
Considérés du seul point de vue photochimique, les dérivés du stilbène, du stilbazole et du ( $\beta$ -indolyl)-1 pyridyl-2 acrylonitriles 5, R = CN, possèdent formellement en commun, inclus dans un ensemble aromatique, un système "triénique" de type A susceptible de se cycliser via une configuration cisoïde.



Un rappel des travaux antérieurs est utile.

1.1. La CYCLISATION PHOTOCHIMIQUE DES STILBÈNES est un sujet abondamment étudié en raison de son intérêt en synthèse [3,6-8]. Bien que toutes les implications de cette réaction ne soient pas complètement connues, deux hypothèses ont été émises quant au mécanisme de la cyclisation.

• La première hypothèse [9-12] assimile cette cyclisation photochimique à celle d'un système triénique, se déroulant suivant le schéma :



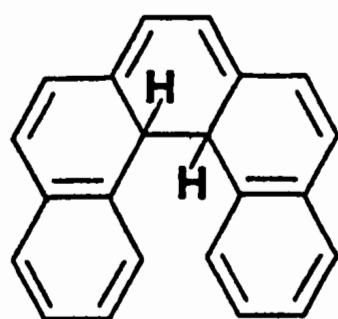
La première étape de la cyclisation est l'isomérisation trans → cis [12, 16], suivie d'une cyclisation en dihydronaphthalène (DHP) 9, ce dernier étant susceptible d'évoluer vers trois directions :

- En l'absence d'oxydant, 9 peut, soit donner 11, si R et R' sont des groupements électro-attracteurs, tels que -CN ou -CO<sub>2</sub>Me, soit redonner 8, si R=R'=H ou CH<sub>3</sub>.

- En présence d'oxydant (oxygène ou iodé, par exemple), 9 évolue vers le phénanthrène 10. Il est à noter lors de cette réaction de photocyclodéshydrogénéation l'importance des groupements électro-attracteurs [10] R ou R' (=CN, CO<sub>2</sub>Me), qui permettent d'orienter la réaction vers l'obtention d'un composé stable 11, 9,10-dihydrophénanthrène, lorsque le produit est irradié en l'absence d'oxydant dans un solvant donneur de protons, l'éthanol par exemple. Le passage du dihydrophénanthrène 9 au phénanthrène 10, s'effectue spontanément en présence d'oxygène ou d'iodé moléculaire.

Cependant, dans le cas de dihydrophénanthrènes relativement stables [14] 12, il a été observé que :

- dans l'état fondamental, la vitesse d'oxydation par l'iodé ou l'oxygène moléculaire est faible, tandis que la vitesse d'oxydation par l'iodé atomique [15] est élevée ;
- dans l'état excité, la vitesse d'oxydation par l'iodé moléculaire est beaucoup plus élevée que celle par l'oxygène [13].



12

En fait, il est probable que dans le cas habituel d'irradiation, en présence d'air et d'iodé, le processus d'oxydation comprenne une oxydation spontanée par l'oxygène et

l'iode moléculaires, une oxydation par l'iode atomique et également une oxydation du dérivé type dihydronanthrène dans un état excité [13].

Un calcul H.M.O.\* [17-21] a également montré que la cyclisation, pour les composés du type stilbène, a lieu d'autant plus facilement que la somme,  $\Sigma F^*$ , des indices de valence libre des deux positions (a et b) concernées par la cyclisation, est plus grande, la valeur minimum semblant être 1. Pour le stilbène 13 le calcul donne :  $F_a^* + F_b^* = 1.050$ .



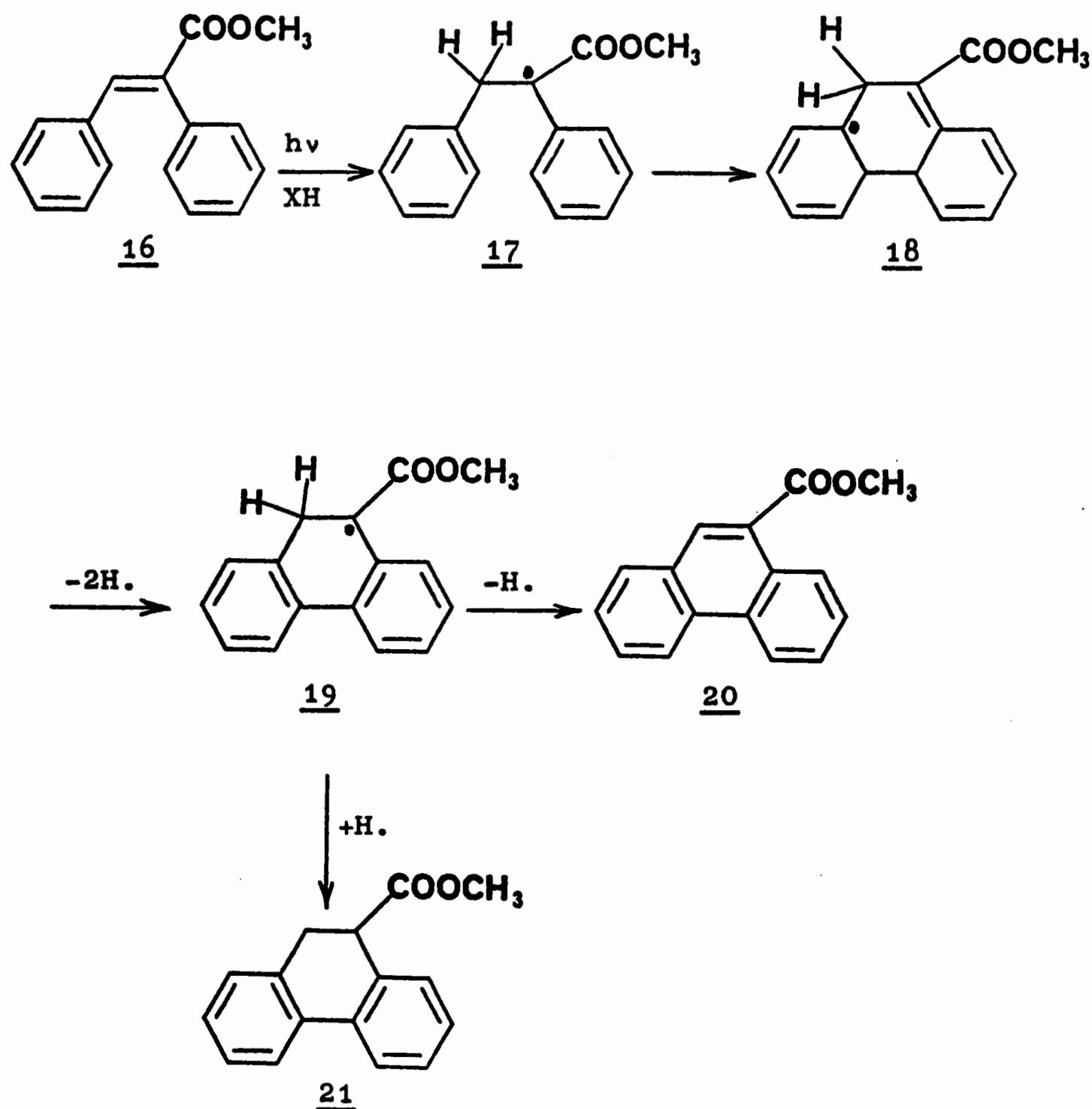
13

Quant au mécanisme de cette photocyclisation certains auteurs [11,22-24] ont mis en évidence par spectroscopie dans l'ultra-violet la formation d'un dihydronanthrène du type 9 et postulé une réaction électrocyclique impliquant le passage par cet intermédiaire. Mais il n'a pas été possible d'isoler ce dihydronanthrène dans des conditions qui auraient permis d'affirmer la stéréochimie trans, probable, des hydrogènes  $H_A$  et  $H_B$ .

Tout récemment, DOYLE, FILIPESCU et BENSON ont toutefois montré que le diéthylstilbestrol 14 conduit à 15, de stéréochimie trans [25]. Ce résultat important implique qu'il s'agit bien d'une réaction concertée, dans le premier état excité, ayant lieu conformément aux règles de conservation de la symétrie des orbitales de WOODWARD-HOFFMANN (cyclisation conrotatoire). Comme cela a été supposé depuis longtemps [22,26,27], l'état excité serait le premier état singulet  $\pi, \pi^*$ .

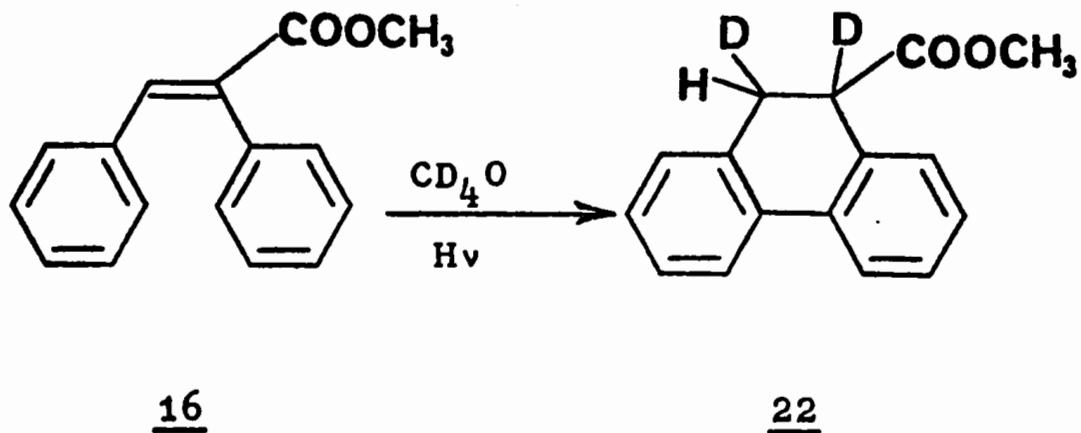
\* Hückel Molecular Orbitals

. Deuxième hypothèse : L'apparition de composé du type 11, au cours d'une irradiation menée en l'absence d'oxydant, procède d'une réaction dont les données restent encore obscures. Pour en rendre compte SRINIVASAN et HSU [28] proposent une cyclisation radicalaire, dans le premier état excité. Cette hypothèse expliquerait l'obtention, avec un bon rendement, du dérivé 21, de type 9,10-dihydrophénanthrène dans un solvant donneur de protons, tel que l'éthanol, le méthanol ou le chloroforme. La réaction se déroulerait alors suivant le schéma :



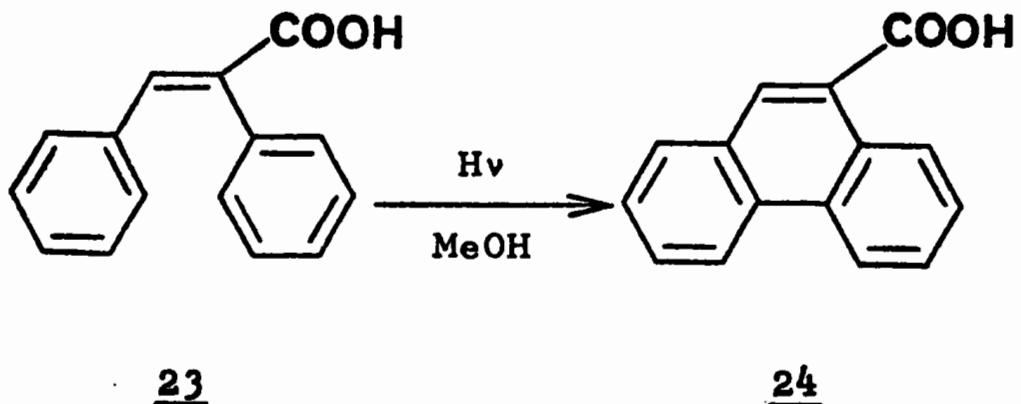
Le composé 19 peut arracher un autre hydrogène au solvant pour donner 21, ou fournir un hydrogène à une autre molécule de stilbène et donner 20. Les auteurs apportent diverses preuves à l'appui de ce mécanisme :

- L'irradiation de 16 dans le méthanol deutérié fournit le composé 22 :



- Le calcul du rendement quantique, variable avec l'intensité lumineuse, montre qu'il s'agit d'une réaction intermoléculaire, et non intramoléculaire, comme le laissait supposer la première hypothèse.

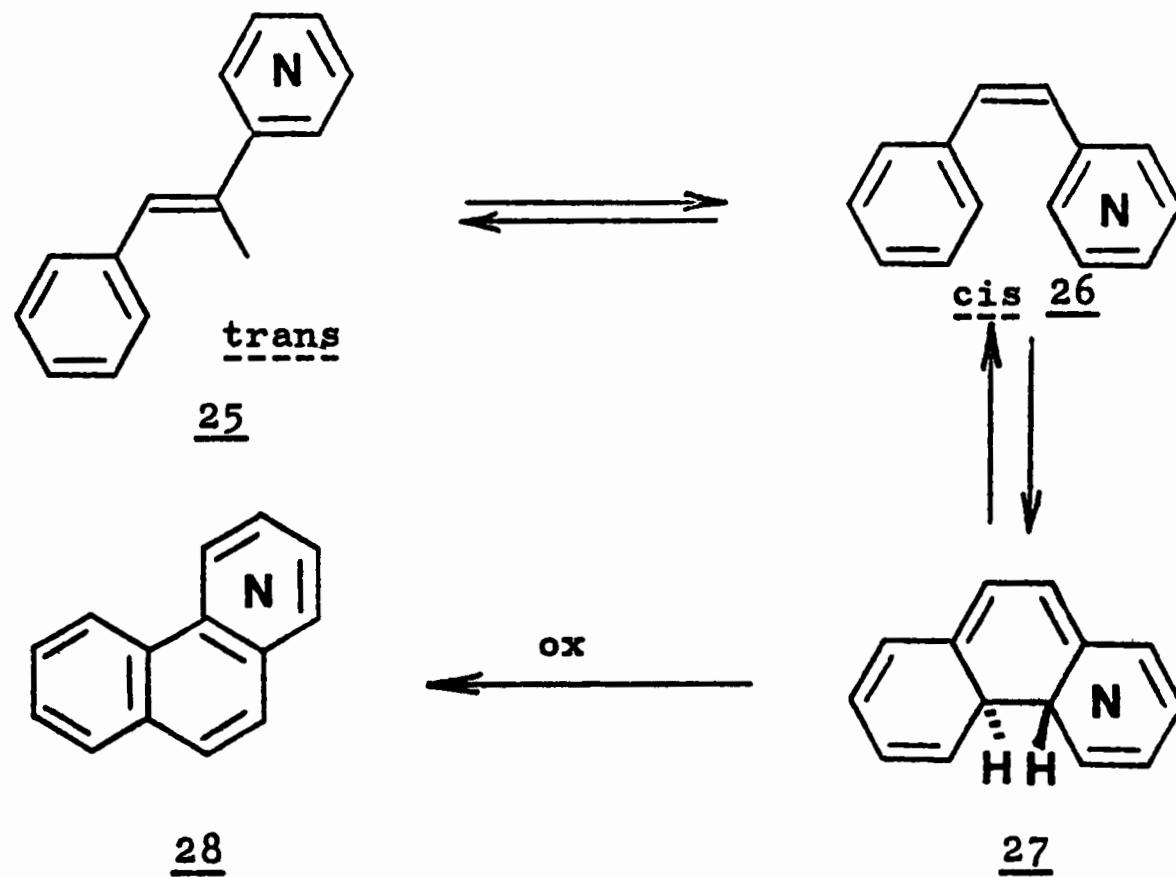
- L'irradiation de l'acide  $\alpha$ -phényl cinnamique 23, dans le méthanol dégazé, permet d'isoler (avec un mauvais rendement) l'acide phénanthroïque 24.



## 1.2. PHOTOCYCLISATION DES STILBAZOLES

La cyclisation photochimique de stilbazoles, ou de composés analogues, a fait l'objet d'une étude théorique moins développée [29,30] que dans le cas de stilbènes. Elle offre cependant un grand intérêt pour l'obtention éventuelle d'azaphénanthrènes dont l'accès, par voie chimique, se révèle souvent difficile [8,31-36].

TIMMONS et coll. [29,37,38] proposent un processus de photocyclisation analogue à celui observé pour les stilbènes : passage par un dihydroazaphénanthrène 27 qui conduirait, par oxydation en présence d'iode ou d'oxygène, à l'azaphénanthrène 28.



A nouveau, on a démontré que les composés précurseurs ont un  $\Sigma F^* > 1$  [17]. Les auteurs reconnaissent toutefois que la présence d'un atome d'azote complique l'étude du mécanisme de cette réaction du fait que cet atome d'azote semble jouer un rôle assez différent, selon la place qu'il occupe sur chacun des sommets du cycle aromatique, en 2, 3 ou 4 [39,40].

Ainsi, les auteurs constatent que la vitesse de cyclisation, dans les conditions habituelles, sont dans l'ordre décroissant :  $N_{(3)} > N_{(2)} > N_{(4)}$  [29].

• Cas des stilbazoles-2 et -4 [41] : Nous avons vu dans le paragraphe précédent que, pour les stilbènes, l'état excité singulet  $\pi, \pi^*$  était l'état efficace pour la cyclisation. Mais, dans les composés dérivés des stilbazoles-2 et -4, il y a possibilité d'interconversion  $\pi, \pi^* \rightarrow n, \pi^*$  ; or, l'état excité  $n, \pi^*$ , s'il n'est pas efficace pour la cyclisation [11, 39, 40, 42, 43], peut donner lieu à la photoréduction de la double liaison centrale. D'où l'intérêt, pour obtenir de bons rendements, de se placer dans un cas où, énergétiquement, la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  sera favorisée par rapport à la transition  $n \rightarrow \pi^*$ . Il peut en être ainsi lorsque :

- le solvant utilisé, ou un réactif donné, permet de bloquer le doublet libre de l'atome d'azote, soit par protonation ( $H_2SO_4$  concentré) [34], soit par complexation avec un acide de Lewis ( $FeCl_3$ ) [11] ;
- la double liaison centrale est substituée par un groupement électro-attracteur ( $-CN$ ,  $CO_2Me$ ) ayant un effet mésomère électro-accepteur.

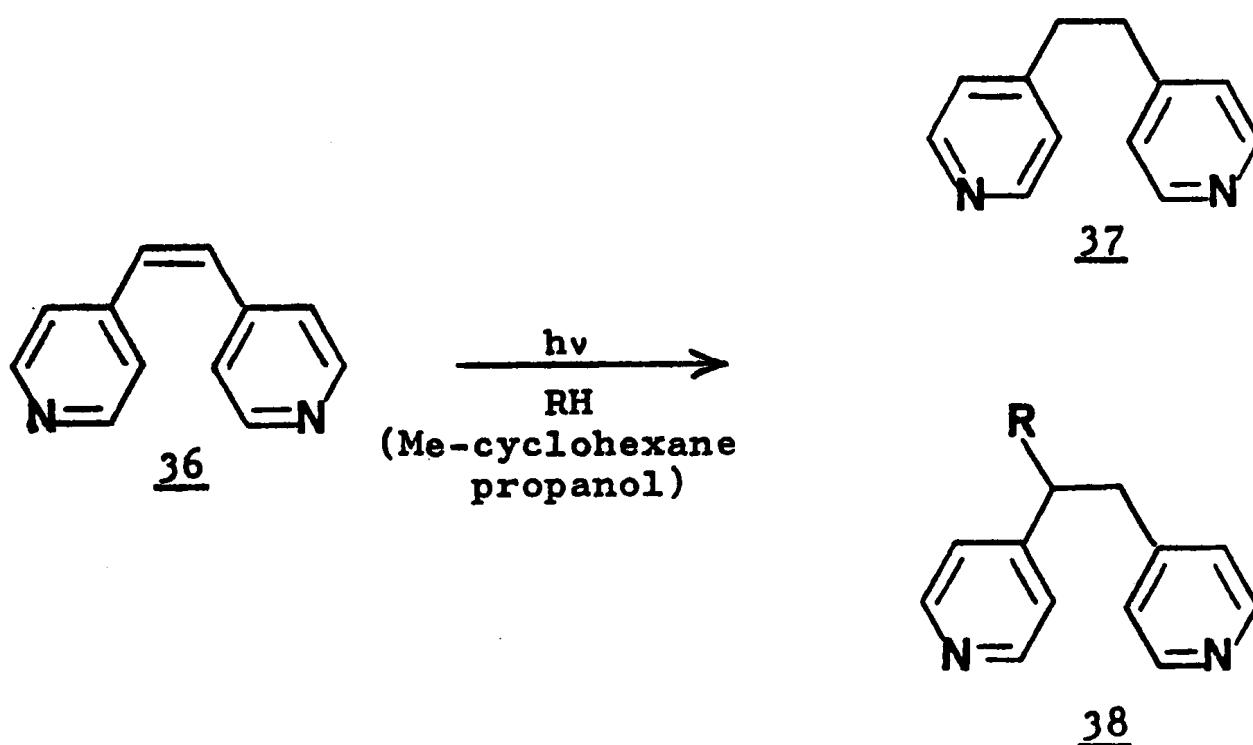
La présence de cette fonction augmente la participation du doublet de l'azote au système  $\pi$ , relève le niveau énergétique de la transition  $n \rightarrow \pi^*$  et favorise ainsi la transition  $\pi, \pi^*$  [44-46].

Ainsi KUMLER et DYBAS [45] ont étudié la cyclisation des stilbazoles-2 et -4 et l'on peut résumer leurs résultats comme ci-contre.

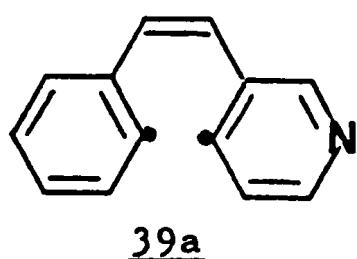
Ces auteurs concluent que la vitesse de réaction [45] augmente avec la polarité du solvant, mais le rendement en produit cyclisé semble baisser. Le tertiobutanol fait exception à cette règle, car il ne possède pas, contrairement à l'éthanol ou l'isopropanol, de proton en  $\alpha$  de la fonction

alcool ; les réactions secondaires de type radicalaire sont ainsi éliminées.

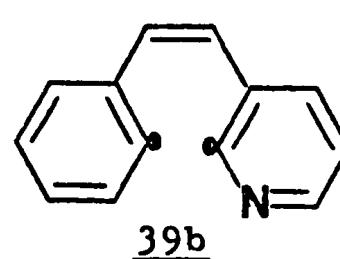
Le rendement en produit cyclisé s'abaisse si, dans les conditions de réaction, la transition  $n \rightarrow \pi^*$  est favorisée par rapport à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  ; le rendement en produit de photoréduction augmente [40, 42, 43]. Il en est ainsi pour le bis-1,2' pyridyl-4 éthylène 36 :



. Dans le cas du stilbazole-3 : du fait de la position de l'atome d'azote proche d'un plan nodal, l'interconversion  $\pi, \pi^* \rightarrow n, \pi^*$  est faible et ces composés ont un comportement tout à fait proche de celui des stilbènes [39, 40]. Dans ce cas, une valeur de  $\Sigma F^*$  a été calculée, voisine de celle trouvée pour le stilbène [17] :



$$\Sigma F^* = 1.055$$



$$\Sigma F^* = 1.057$$

### 1.3. CONCLUSION

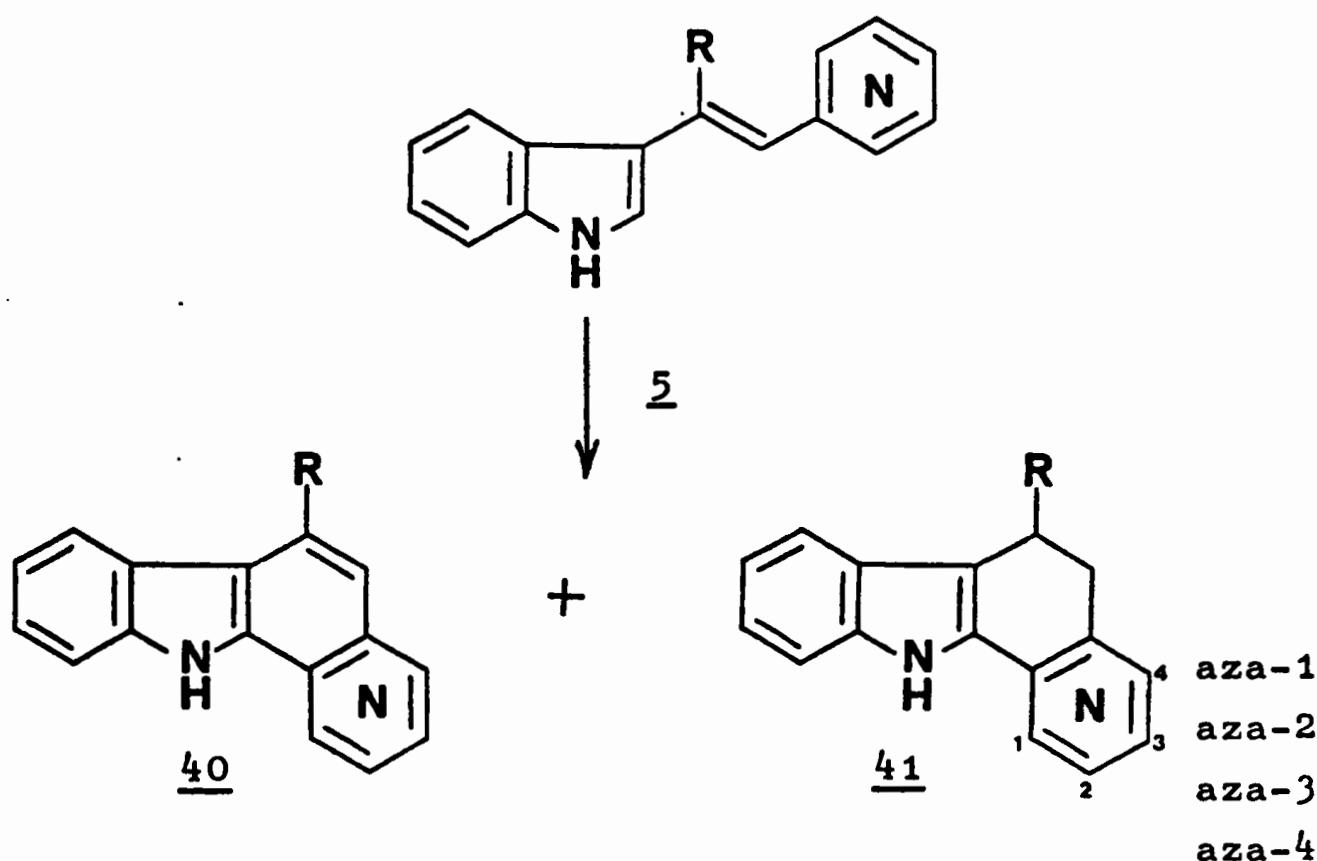
Les deux hypothèses énoncées pour interpréter la cyclisation des composés du type stilbène doivent être conservées :

La première fait appel à une réaction concertée qui conduirait à un intermédiaire dihydro-4a,4b phénanthrène trans, ce qui a été prouvé dans le cas du diéthylstilbestrol. La deuxième considère une réaction radicalaire qui permet de rendre compte, en milieu non-oxydant, de la formation d'un dihydro-9,10 phénanthrène, dans un solvant donneur de protons, la double liaison centrale portant un ou deux groupements électro-attracteurs.

En ce qui concerne les stilbazoles, la diversité des résultats obtenus, le plus souvent, en milieu oxydant n'a pas encore reçu d'interprétation ; le processus de photocyclisation est alors assimilé à celui observé pour les stilbènes et que nous avons évoqué comme première hypothèse.

**2 - PHOTOCYCLISATION DE ( $\beta$ -INDOLYL)-1 PYRIDYL-2 ACRYLONITRILES**  
**PREPARATION DES PYRIDO [a] CARBAZOLES**

La photocyclisation de ( $\beta$ -indolyl)-1 pyridyl-2 acrylonitriles 5, systèmes conjugués "comparables" aux stilbènes et stilbazoles, constitue une méthode d'accès originale aux pyrido [a] carbazoles 40 et pyrido [a] dihydrocarbazoles 41, précurseurs des molécules pentacycliques 4 [4,5] :



L'obtention des composés de type 41 est très importante dans le schéma général de synthèse des molécules saturées du type 4. En effet, l'hydrogénéation sélective des pyrido [a] carbazoles 40, totalement aromatiques, n'est pas possible alors que celle de la partie pyridine des molécules 41 l'est. Aussi, la recherche des meilleures conditions possibles de préparation des produits de type 41 est restée pour nous une préoccupation constante.

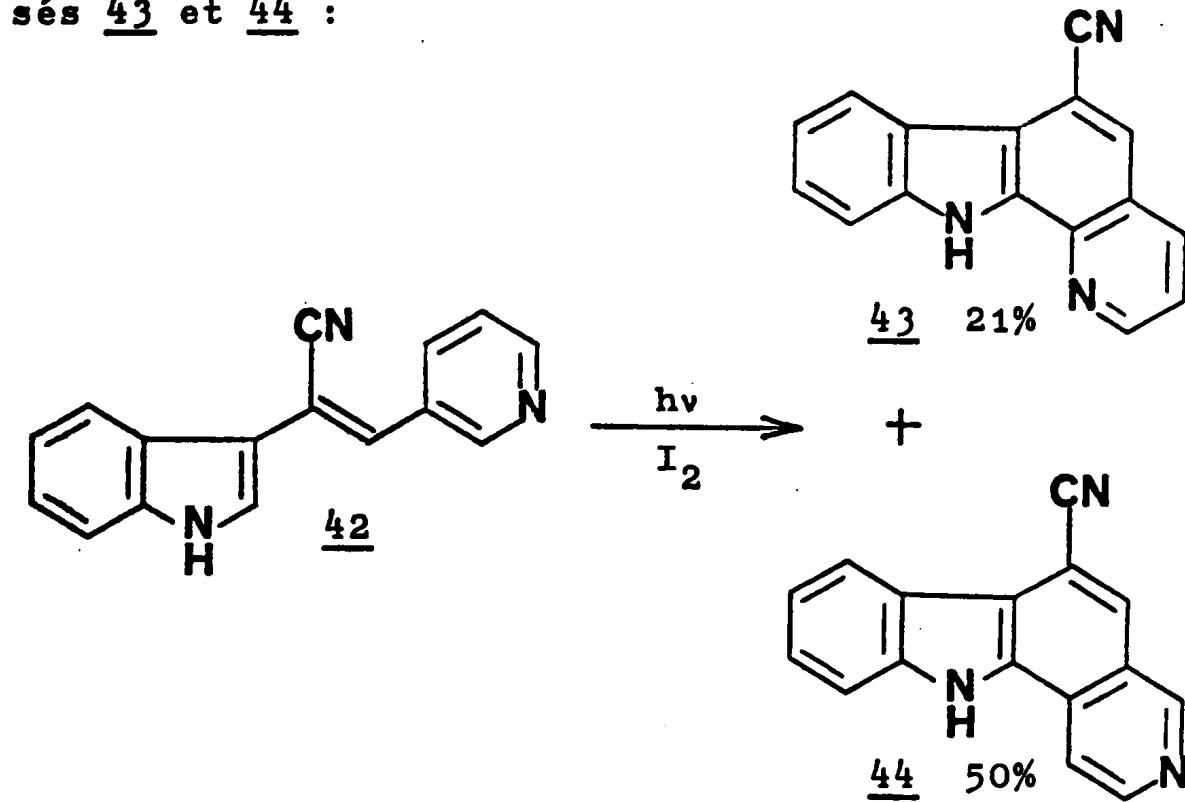
Cette étude photochimique a conduit à une grande variété de résultats selon les substrats et les conditions expérimentales utilisés (Tableau général, p. 32).

## 2.1. PHOTOCYCLISATION DU (β-INDOLYL)-1 (β-PYRIDYL)-2 ACRYLONITRILE 42

### 2.1.1. Dans des conditions oxydantes

#### 2.1.1.1. En présence d'iode

L'irradiation [47] d'une solution du produit 42 dans l'alcool à 95°, en présence d'iode, conduit aux composés 43 et 44 :



Après nous [47], V. SNIECKUS et coll. [44] obtiennent, dans les mêmes conditions, avec le substrat 45, sans groupement électro-attracteur sur la double liaison centrale, des composés voisins 46 et 47, avec des rendements différents des nôtres.

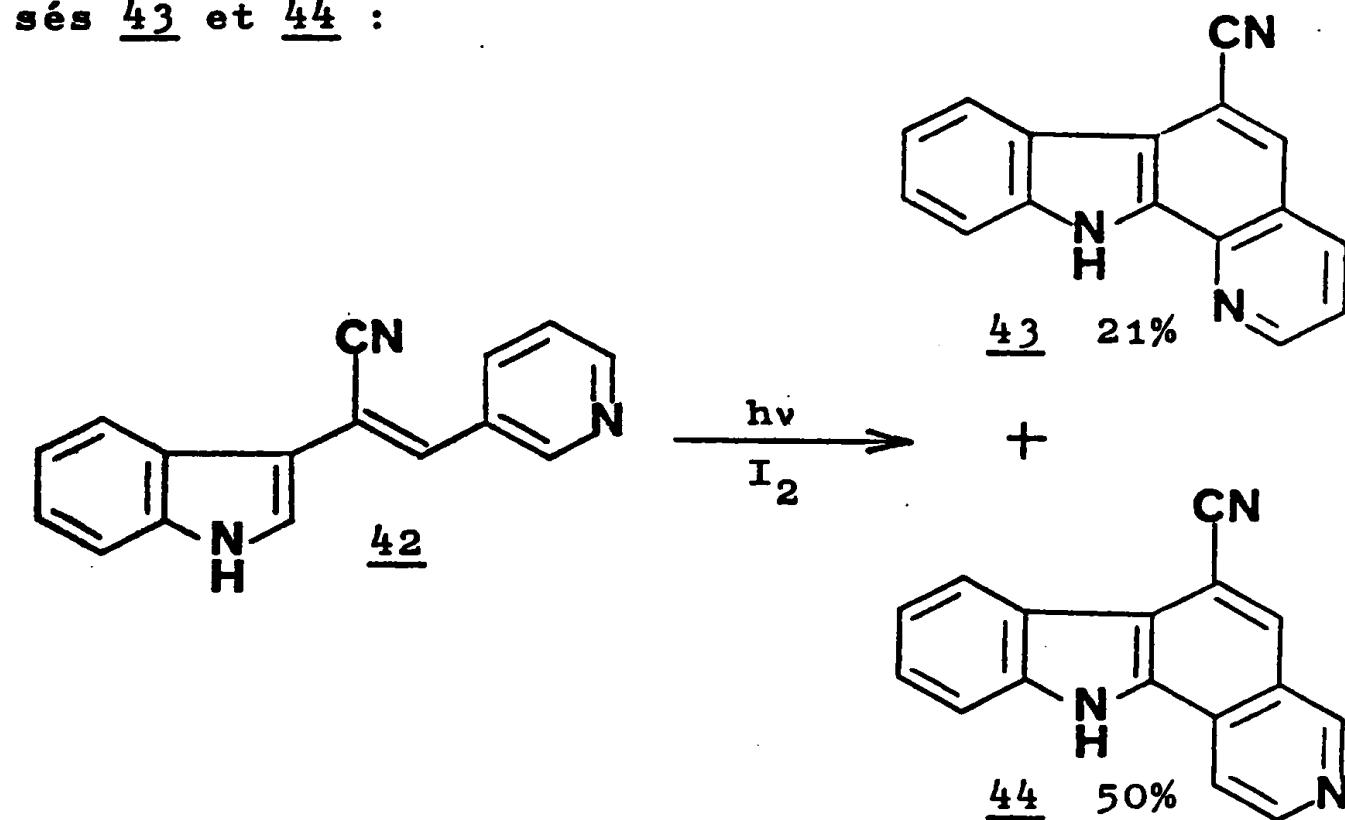
Cette étude photochimique a conduit à une grande variété de résultats selon les substrats et les conditions expérimentales utilisés (Tableau général, p. 32).

## 2.1. PHOTOCYCLISATION DU (β-INDOLYL)-1 (β-PYRIDYL)-2 ACRYLONITRILE 42

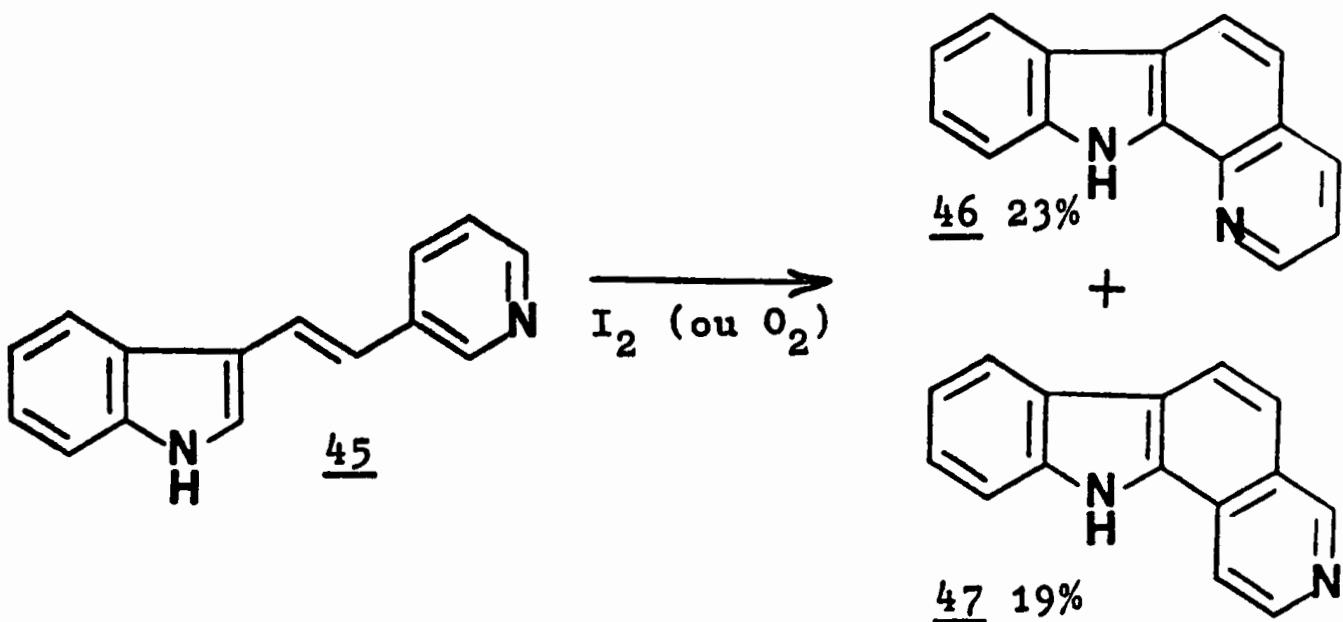
### 2.1.1. Dans des conditions oxydantes

#### 2.1.1.1. En présence d'iode

L'irradiation [47] d'une solution du produit 42 dans l'alcool à 95°, en présence d'iode, conduit aux composés 43 et 44 :



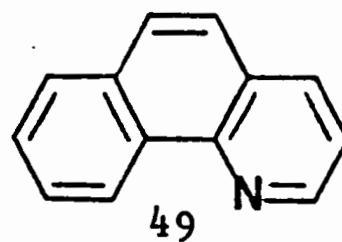
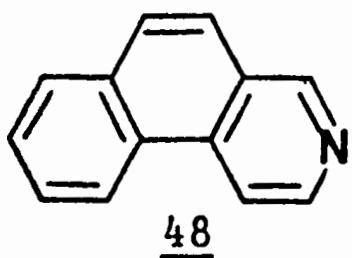
Après nous [47], V. SNIECKUS et coll. [44] obtiennent, dans les mêmes conditions, avec le substrat 45, sans groupement électro-attracteur sur la double liaison centrale, des composés voisins 46 et 47, avec des rendements différents des nôtres.



#### 2.1.1.2. En présence d'oxygène

Une régiospécificité du processus de photocyclisation du produit 42 a été notée [47] : on obtient, en effet, le composé 44, avec environ 80% de rendement. Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux obtenus par V. SNIECKUS et coll. [44] ; aucune différence, tant en ce qui concerne les rendements que la régiosélectivité observés, n'est mentionnée par ces auteurs lorsqu'ils utilisent l'iode ou l'oxygène comme oxydants.

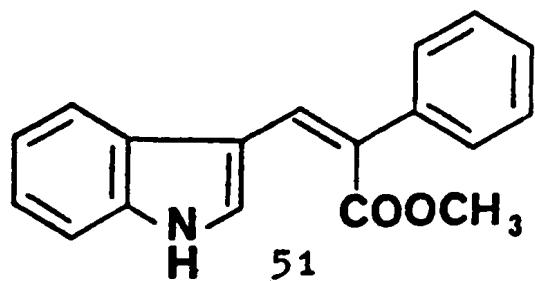
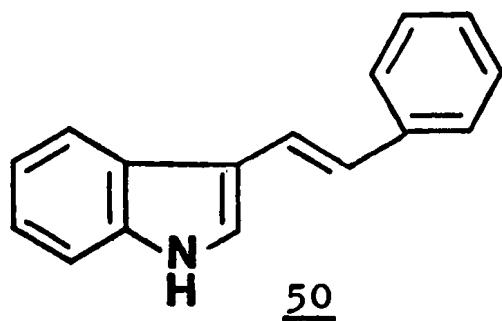
On note que, dans le cas du stilbazole-3, en présence d'oxygène, TIMMONS et coll. [29] ne décrivent que la formation du dérivé cyclisé aromatique 48 ; GALIAZZO et coll. [48] observent qu'en présence d'oxygène et avec un temps de réaction prolongé, il se forme aussi le dérivé 49, dans un rapport 4/1 en faveur du produit 48.



Nos résultats confirment donc le rôle différent joué par l'iode ou l'oxygène, ainsi que cela a déjà été noté (cf. p. 8).

En outre, les différences observées entre les expériences de V. SNIECKUS et coll. et les nôtres sembleraient liées à la présence ou à l'absence de la fonction nitrile.

De plus, entre les produits 50 et 51, d'une part, 42 et 45, d'autre part [44,49], la même différence de rendement de cyclisation est constatée.



On retrouve le rôle joué par la fonction électro-attractrice sur le processus de photocyclisation (réductrice ou oxydante) déjà observé [45,31,46].

#### 2.1.2. En milieu non-oxydant

L'isomérisation trans → cis, prépondérante, conduit au composé de départ sous sa forme cis, accompagné de traces du produit 44.

#### 2.1.3. En présence de sels métalliques

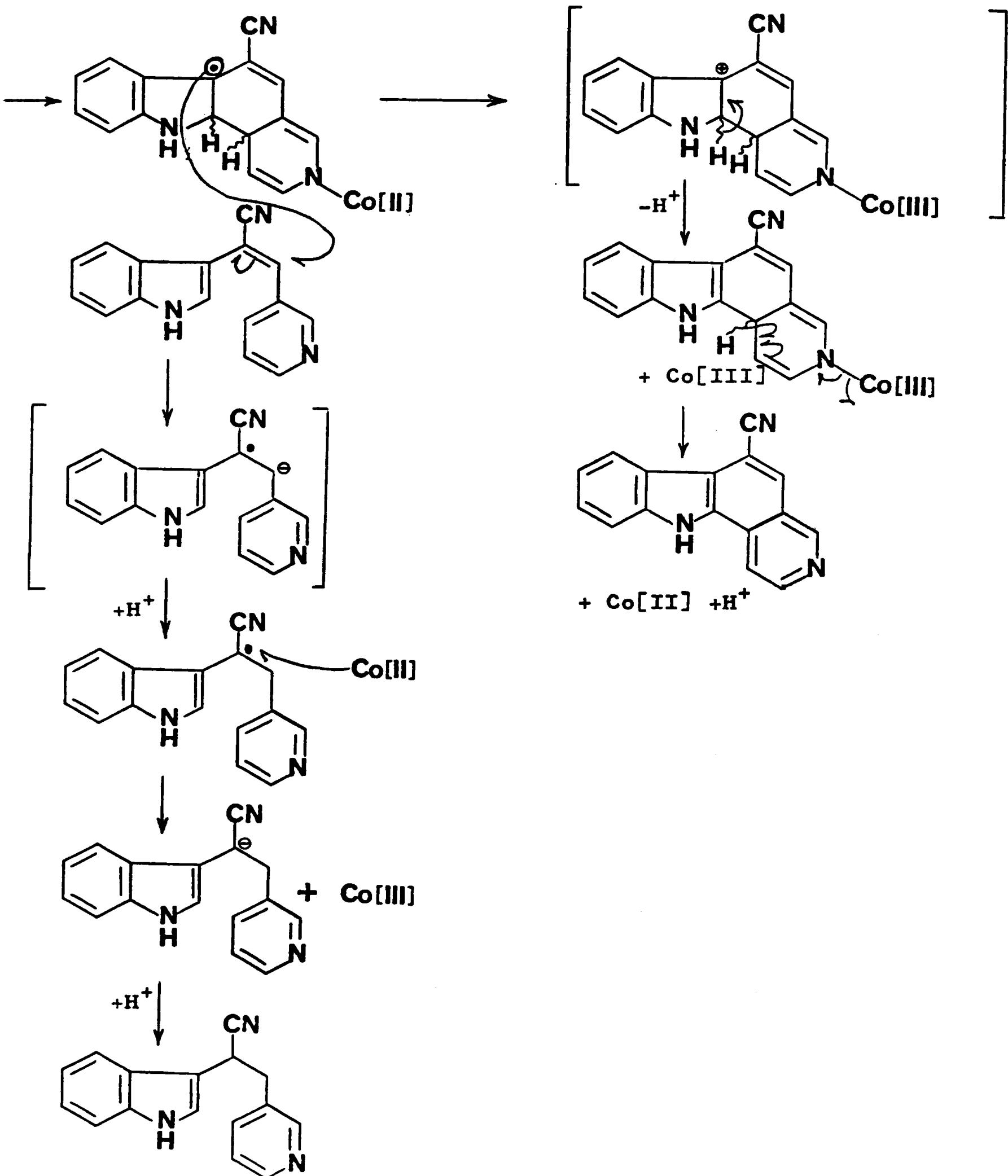
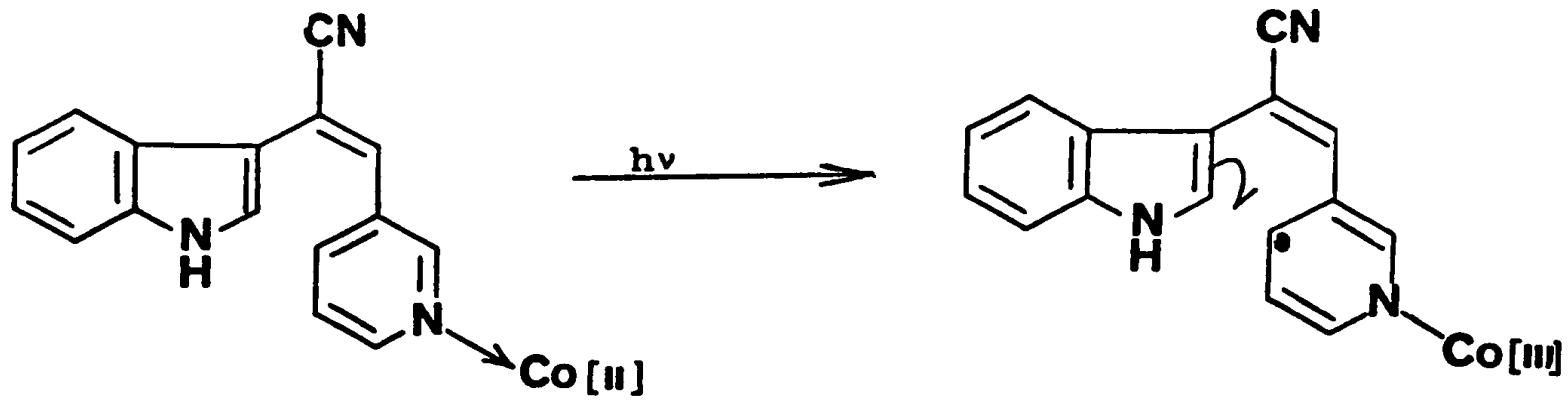
Divers sels métalliques ont été déjà utilisés lors des processus de photocyclodeshydrogénéation [50], sans que l'on puisse en rationnaliser l'emploi. Nous les avons utilisés dans un but préparatif.

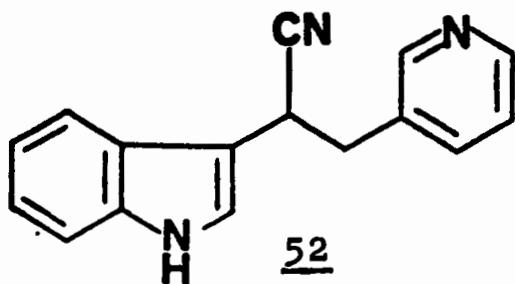
##### 2.1.3.1. En présence d'acétate de cuivre II

L'irradiation du substrat 42 en présence d'acétate de cuivre, sous barbotage d'air, conduit au même résultat qu'en présence d'oxygène.

##### 2.1.3.2. En présence de chlorure de cobalt II

L'irradiation du substrat 42, en présence de chlorure de cobalt, sous barbotage d'argon, conduit au produit 44 et au composé 52, qui ne possède plus de double liaison centrale.





Le rôle du cobalt, dans les processus de réduction de la double liaison centrale et de cyclisation oxydante, pourrait s'interpréter par un mécanisme schématisé ci-contre.

L'intervention du cobalt permet donc successivement la cyclisation oxydante et la réduction de la double liaison éthylénique.

## 2.2. PHOTOCYCLISATION DU (β-INDOLYL)-1 (α-PYRIDYL)-2 ACRYLONITRILE 53

### 2.2.1. Dans des conditions oxydantes

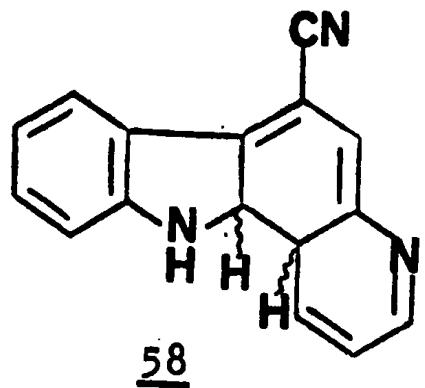
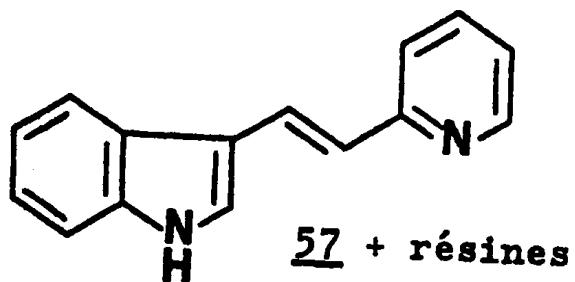
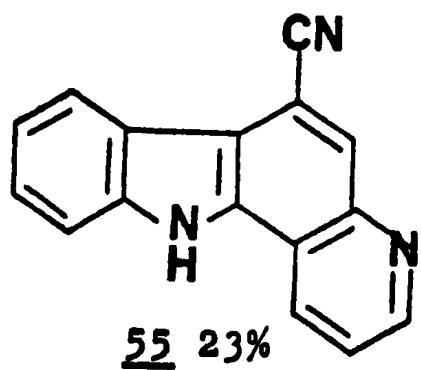
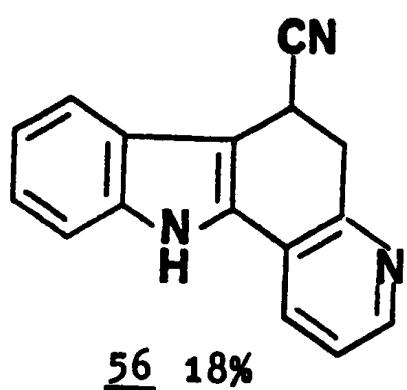
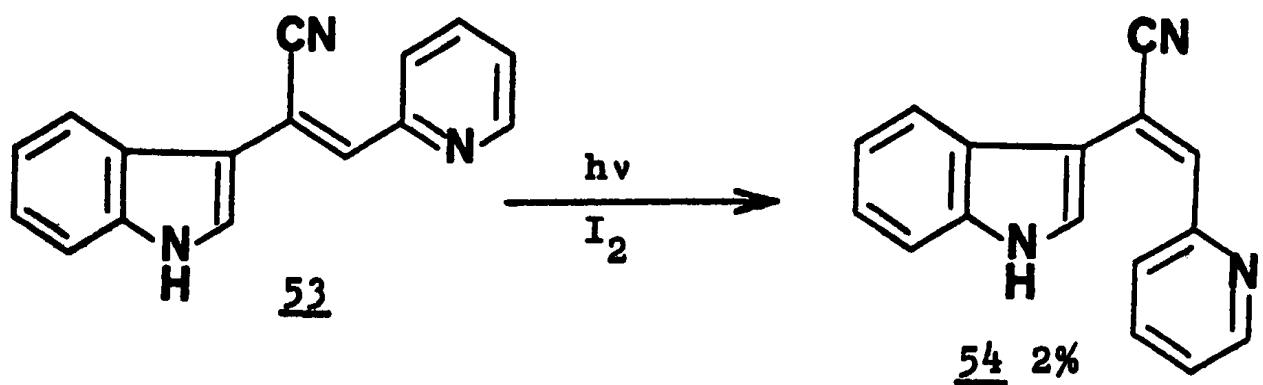
#### 2.2.1.1. En présence d'iode

L'irradiation du substrat 53 en solution alcoolique, en présence d'iode, fournit les composés 54, 55, 56.

On remarque, dès à présent, en comparant aux résultats précédents :

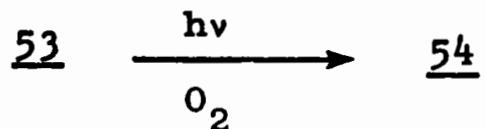
- le rôle important joué par la position de l'atome d'azote pyridinique ;
- l'obtention remarquable, en milieu oxydant, du dérivé pyrido [a] dihydrocarbazole 56.

On met, à nouveau, en évidence le rôle du groupement électro-attracteur puisque V. SNIECKUS et coll. [44] n'obtiennent pas de dérivé cyclisé, à partir du substrat 57.



### 2.2.1.2. En présence d'oxygène

Seule l'isomérisation trans → cis, 54, est constatée :



Il semble que l'oxygène ne soit pas, dans ce cas, un oxydant assez fort pour permettre l'oxydation du dérivé dihydropyridine intermédiaire 58 et déplacer ainsi la réaction vers la production de pyrido-carbazole 55.

Dans ces conditions, la réouverture de l'intermédiaire 58 est plus rapide que la transposition vers le produit 56, puiqu'on ne constate pas la présence de ce dernier dans la réaction. La différence avec la réaction 42 → 44 (page 18) est remarquable.

### 2.2.2. En absence d'oxydant

La seule isomérisation trans → cis est observée.

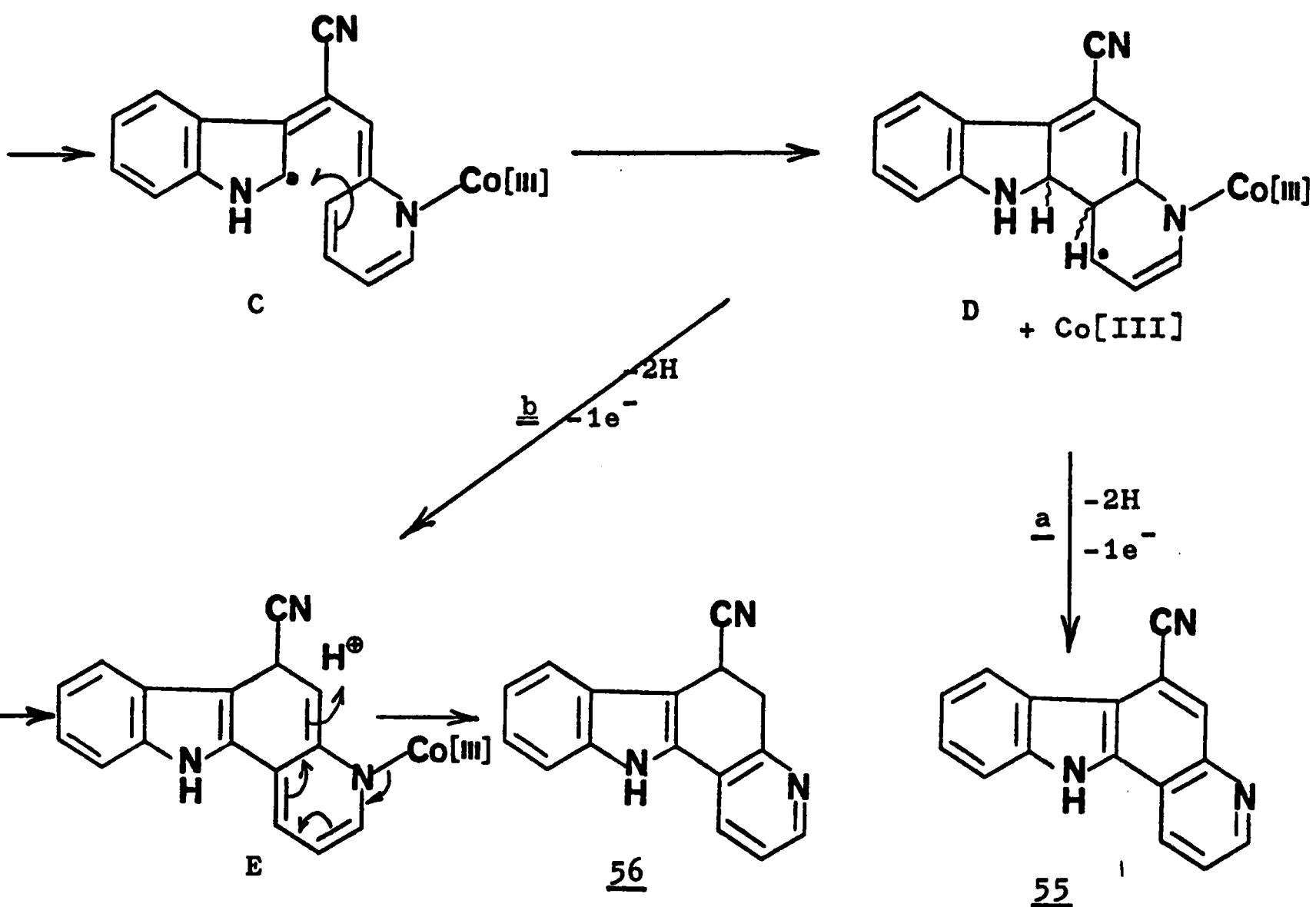
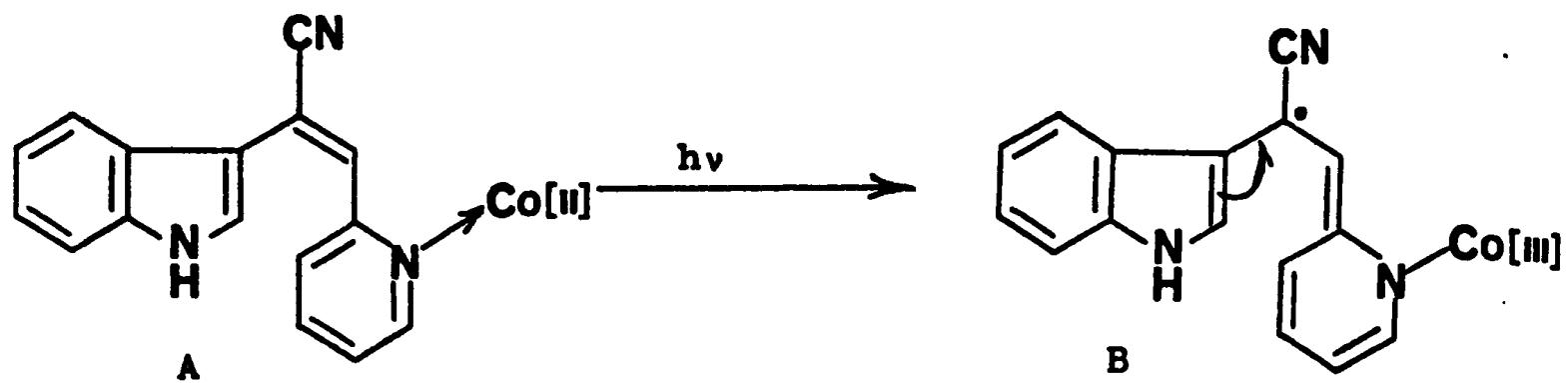
### 2.2.3. En présence de sels métalliques

#### 2.2.3.1. En présence d'acétate de cuivre II

Une solution de substrat 53 dans l'alcool à 95° est irradiée en présence d'acétate de cuivre II, sous barbotage d'air. On obtient les produits 54, 55, 56.

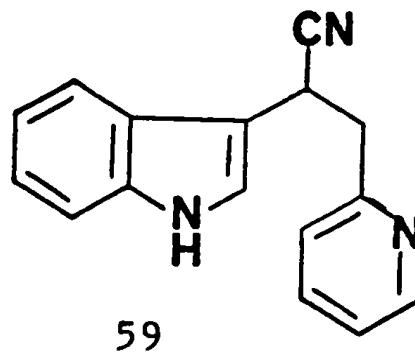
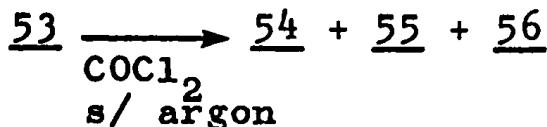
	<u>54</u>	10%
<u>53</u>	→ <u>55</u>	28%
	<u>56</u>	5%

Le produit cyclisé aromatique 55 est obtenu d'une manière prépondérante. La présence de sel de cuivre II facilite donc la photodéshydrogénéation (en 55) qui n'a pas lieu en présence d'oxygène. Contrairement à l'expérience réalisée en présence d'iode, la réaction donne peu de composé 56 (cyclisé et réduit).



### 2.2.3.2. En présence de chlorure de cobalt

L'irradiation du composé 53, en présence de chlorure de cobalt, sous barbotage d'argon, conduit aux produits 54, 55 et 56 :



Le processus serait différent de celui invoqué pour 42 (p. 19) du fait de la position de l'atome d'azote en *ortho* de la chaîne acrylique.

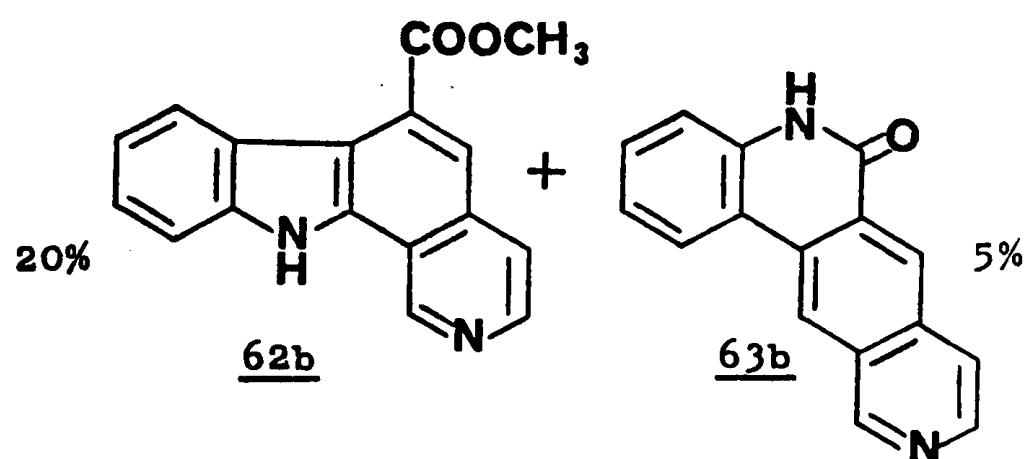
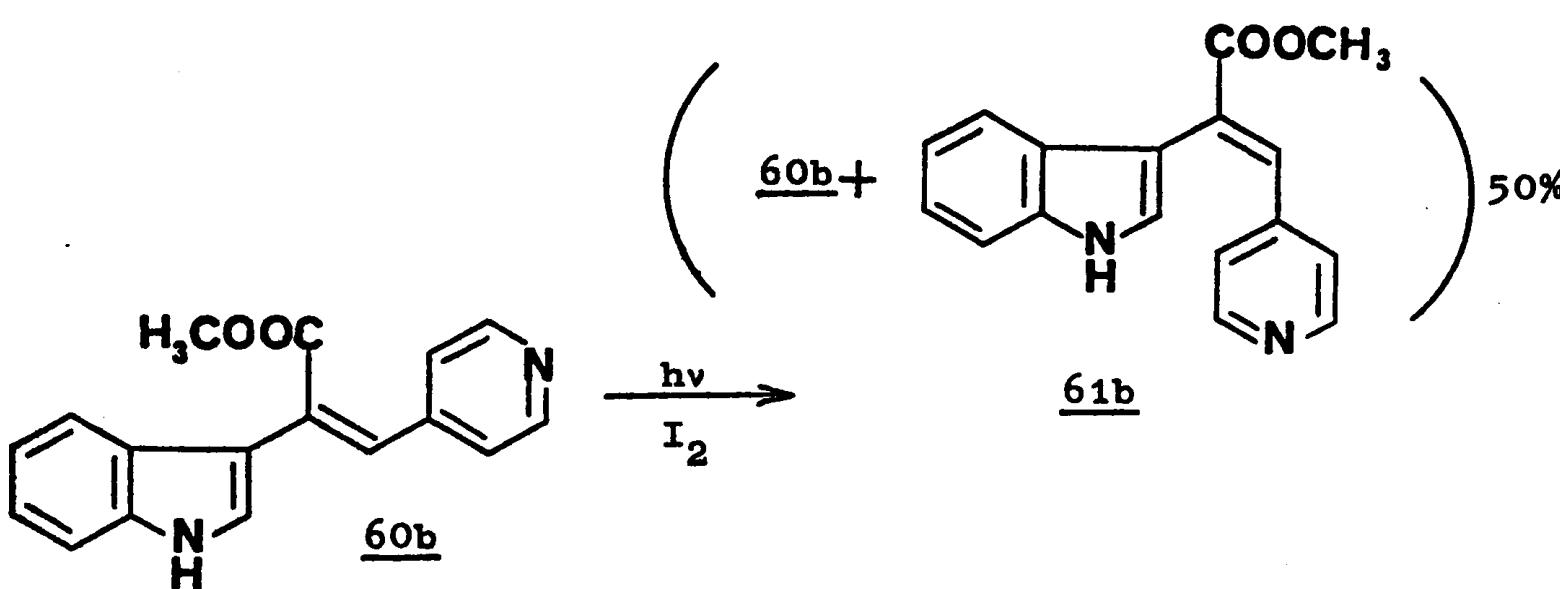
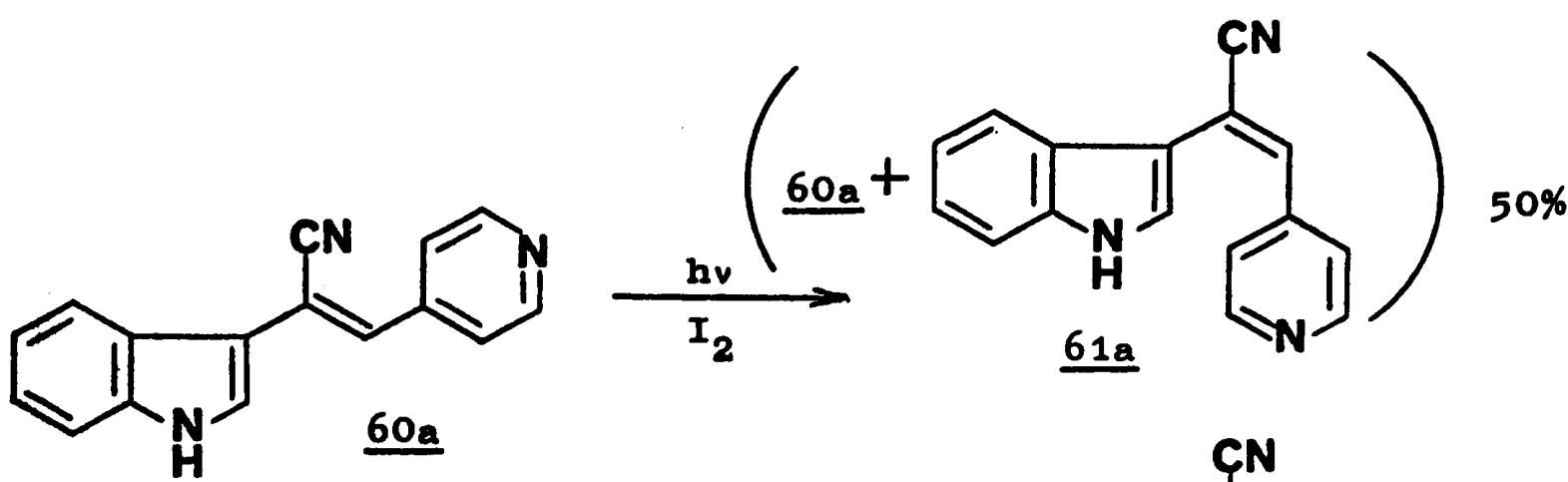
A partir de l'intermédiaire cyclisé D, on peut obtenir, par arrachement des deux hydrogènes allyliques, le produit cyclisé aromatique 55, selon la voie a et le composé 56, selon la voie b. Il ne se forme pas de produit de réduction de la double liaison centrale 59.

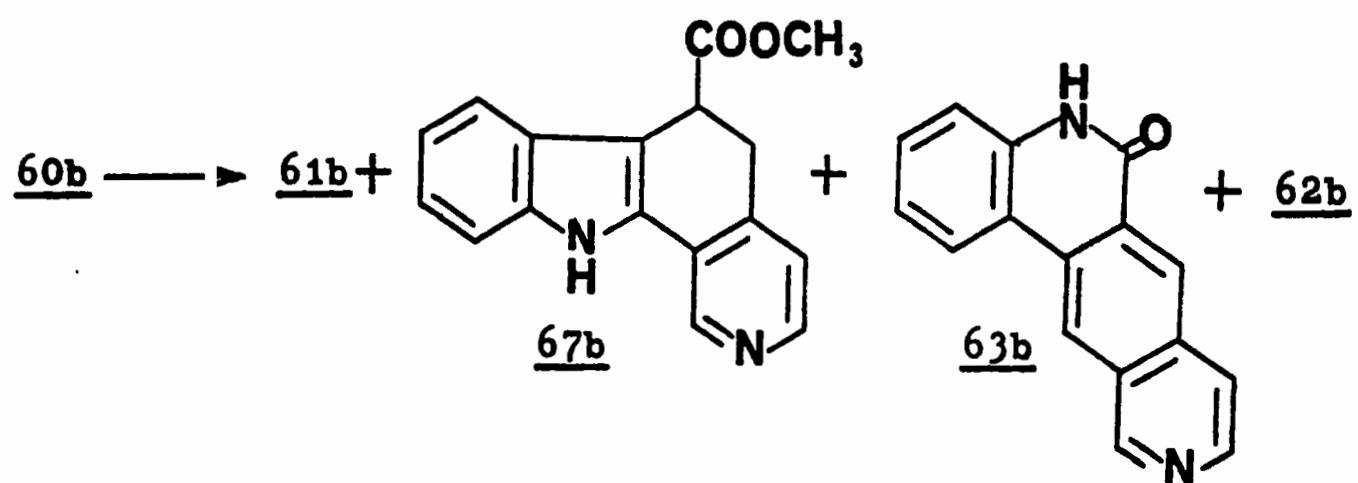
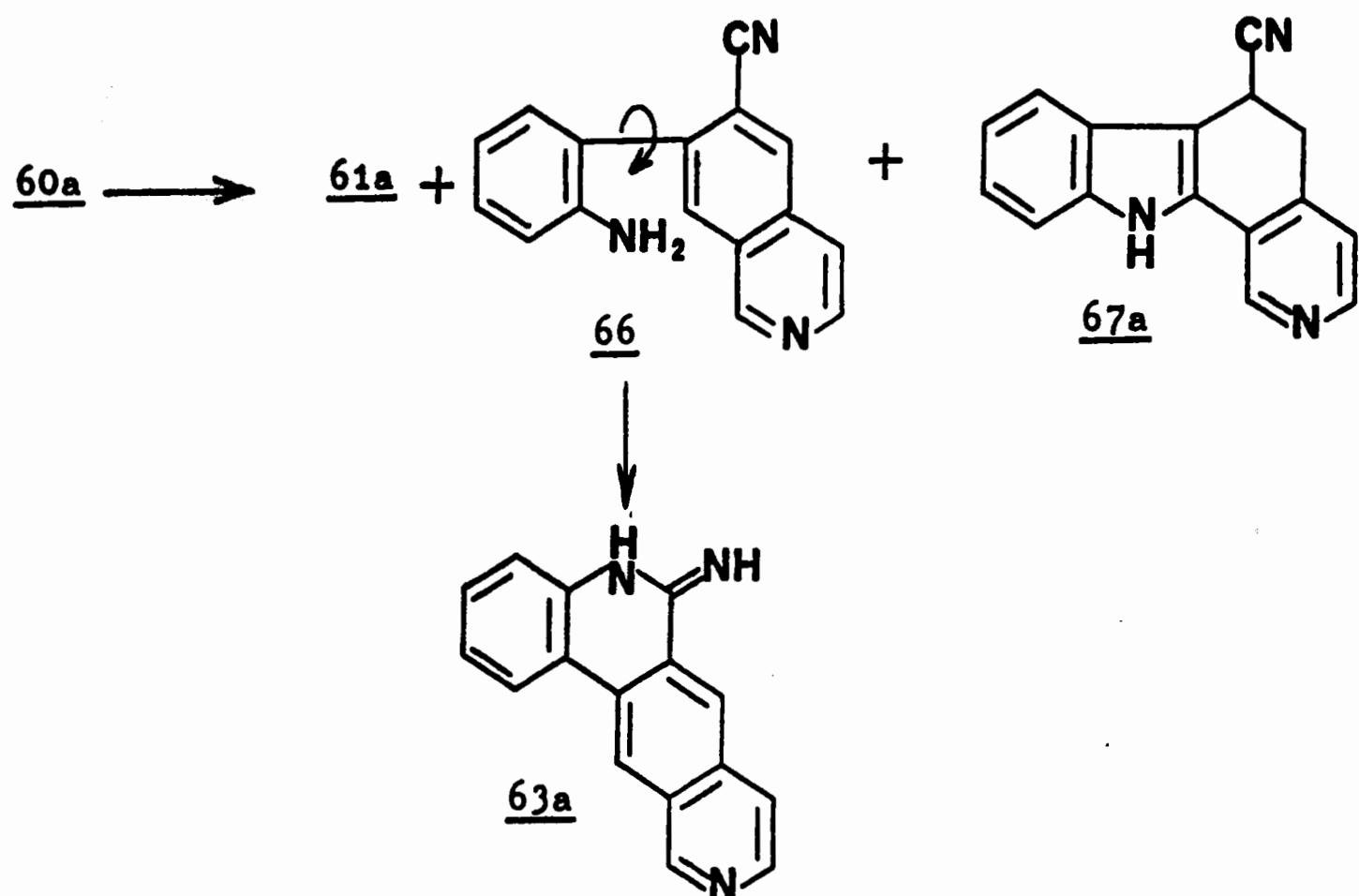
## 2.3. PHOTOCYCLISATION DES ( $\beta$ -INDOLYL)-1 ( $\gamma$ -PYRIDYL)-2 ACRYLONITRILES 60a, 60b

### 2.3.1. Dans des conditions oxydantes

#### 2.3.1.1. En présence d'iode

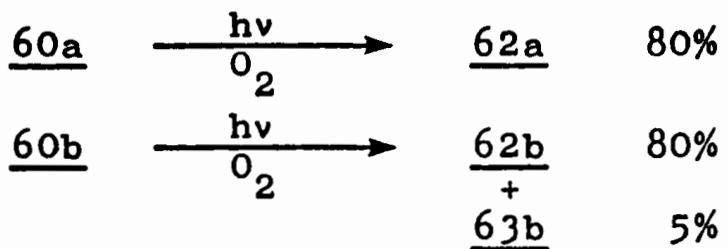
L'irradiation des solutions de 60a, et 60b dans l'alcool à 95°, en présence d'iode, donne les produits 60a, 61a et 62a, d'une part, 60b, 61b, 62b et 63b, d'autre part.



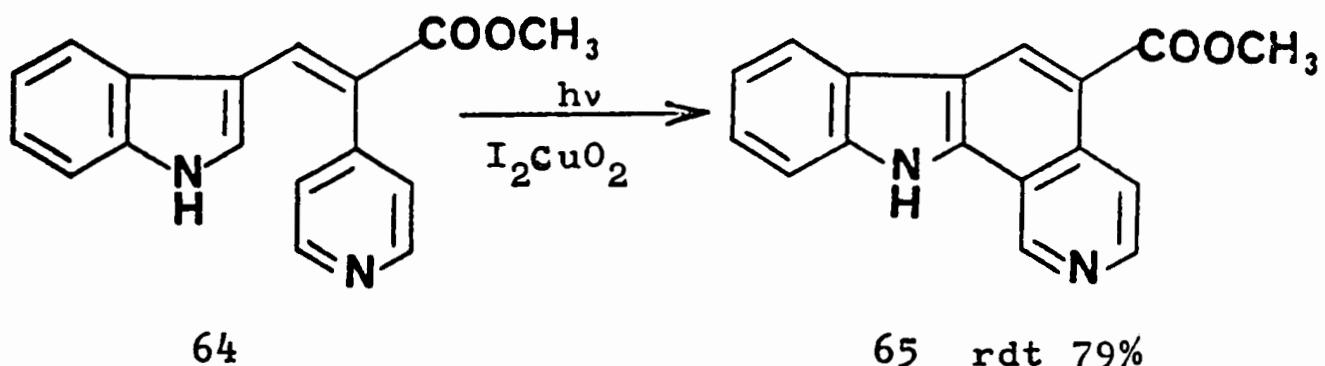


### 2.3.1.2. En présence d'oxygène

A partir des mêmes solutions irradiées sous barbotage d'oxygène, on obtient les produits 62a, d'une part, 62b, 63b, d'autre part.



On confirme que, pour ce composé, l'oxygène est un oxydant mieux adapté et plus efficace que l'iode. Le fait a été également signalé dans le cas des stilbènes [50]. Cette inéquivalence de l'iode et de l'oxygène, en tant qu'oxydants, ne semble pas avoir été relevée par V. SNIECKUS et coll. [44] dans le cas de molécules indoliques voisines. Ainsi, pour le composé 64, en présence d'iode ou d'oxygène, le seul produit 65 est obtenu avec 79% de rendement.



D'autre part, on note à nouveau le rôle important joué par le groupement électro-attracteur placé sur la double liaison centrale car, en son absence, W. SNIECKUS et coll. n'obtiennent, en présence d'iode ou d'oxygène, aucune trace de produit cyclisé.

### 2.3.2. Dans des conditions non-oxydantes

#### 2.3.2.1. Sous argon

Une solution de 60a, dans l'alcool, est irradiée sous barbotage d'argon. Les produits 61a, 67a, 66 et 63a sont obtenus avec des rendements respectifs de 23, 28, 30 et 2%. Par contre, le substrat 60b, en l'absence d'oxydant, dans les produits 61b, 67b, 63b, 62b avec les rendements respectifs de 10,

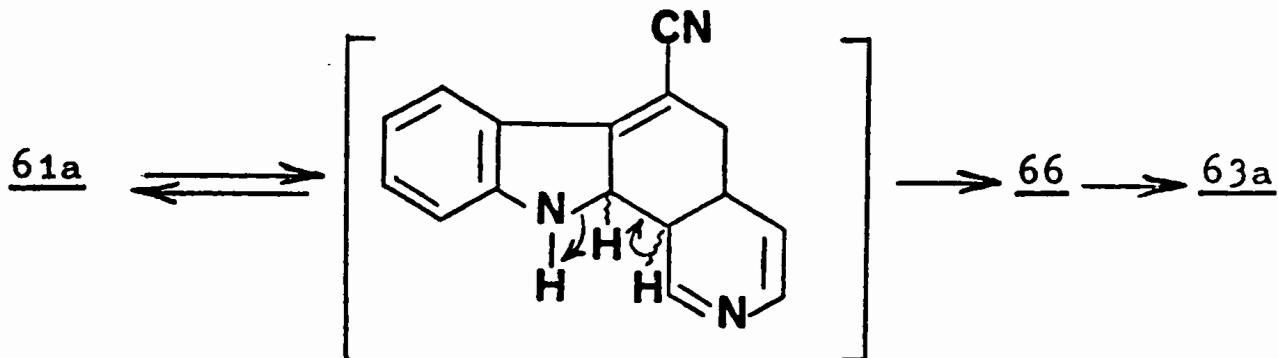
43, 17 et 10%. On observe une plus faible proportion de produit fragmenté.

### 2.3.2.2. Essai sur un échantillon dégazé sur un banc à vide

On irradie une solution de 60a dans l'alcool, soigneusement dégazée sur un banc à vide. Le résultat est semblable au précédent.

Ce dernier essai montre que le produit 60a se cyclise complètement en l'absence de tout oxydant, contrairement aux composés 42 et 53 (qui ne donnent lieu qu'à l'isomérisation trans → cis).

Le produit 66, dont la structure a été finalement élucidée par analyse aux rayons X [51] (cf. page 49) résulte, vraisemblablement, d'une fragmentation au niveau de la dihydropyridine intermédiaire 68a ; une réaction voisine a déjà été observée dans le laboratoire [5] :

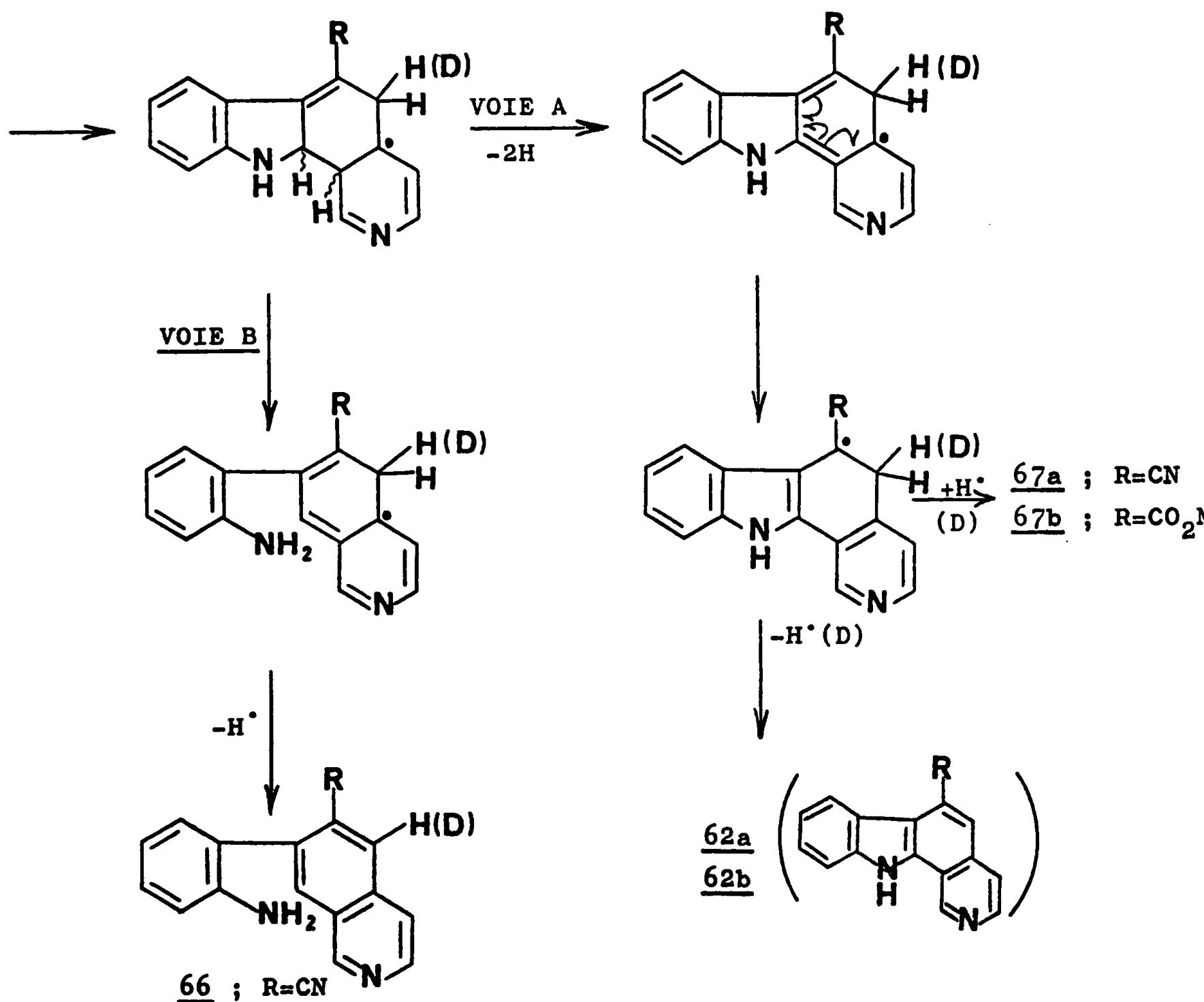
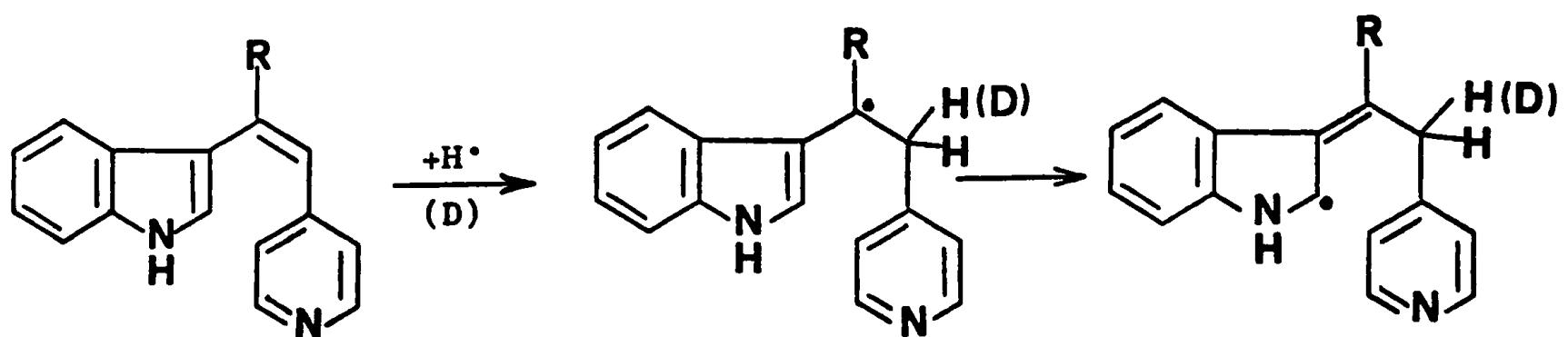


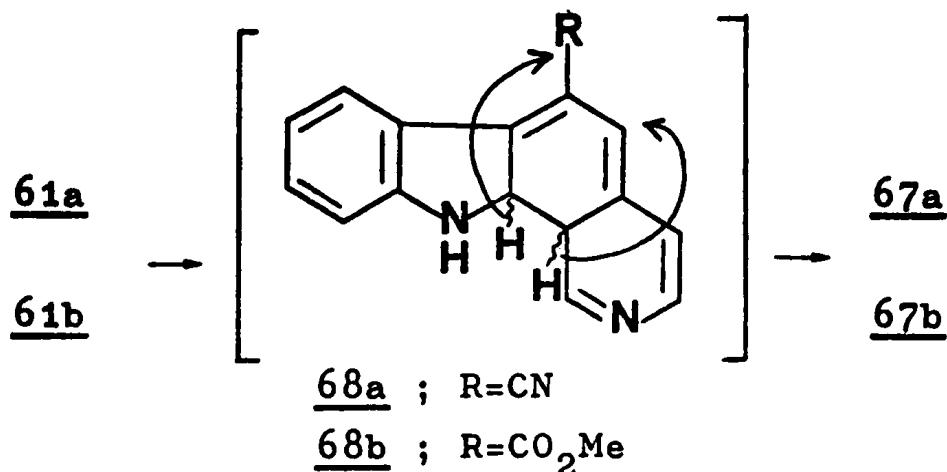
Le passage 66 → 63a n'est pas photochimique : le composé 66, chauffé quelques instants à une température voisine de 100°C, ou laissé quelques heures à la température ordinaire, donne intégralement 63a. Les composés 63a et 66 présentent des squelettes nouveaux qui, à notre connaissance, n'ont jamais été signalés dans la littérature.

L'hydrolyse basique de 63a conduit au lactame 63b, isolé parmi les produits de photochimie de 60b.

Les composés 67a et 67b proviendraient :

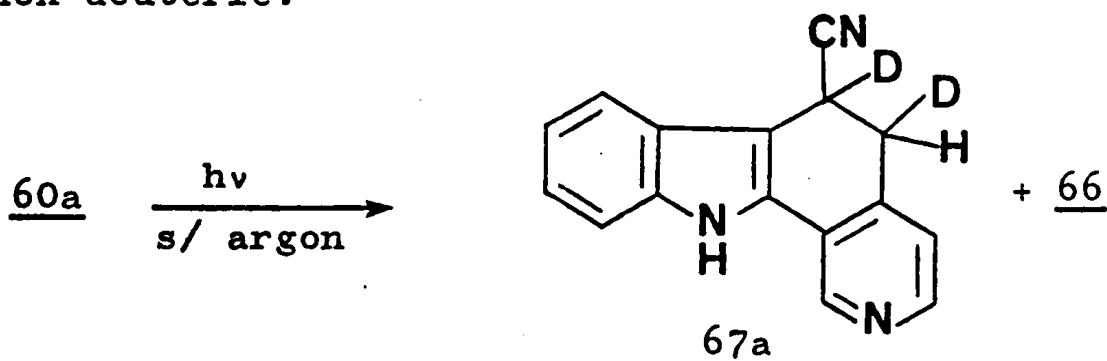
- soit d'une même dihydropyridine par un réarrangement consistant en 2 prototropies 1,3 :





soit d'une dihydropyridine qui se formerait selon le processus proposé par SRINIVASAN (deuxième hypothèse, page 10).

L'irradiation\* du composé de départ, 60a, dans le tétra-deutérométhanol conduit aux produits 67a dideutérié et 66 non deutérié.



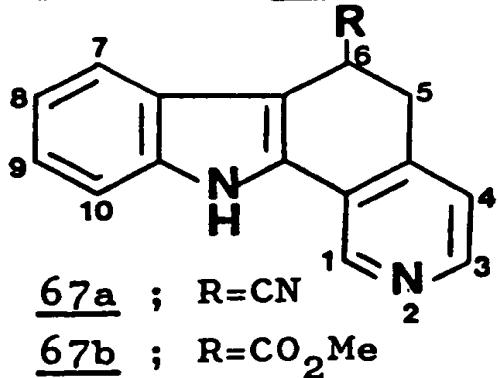
Le fait, d'une part de ne pas obtenir le dérivé aromatique 62a, alors que SRINIVASAN considère que sa formation est une des preuves de son mécanisme (page 10), le fait, d'autre part, de ne pas avoir d'incorporation de deutérium dans le produit 66 ne sont pas en faveur de ce mécanisme.

Ces résultats s'expliquent si l'on admet l'existence de deux mécanismes, en compétition, celui de SRINIVASAN expliquant la formation des produits cyclisés et réduits 67a et 67b, le mécanisme électrocyclique rendant compte du produit fragmenté.

Toutefois, ce dernier mécanisme pourrait aussi rendre compte de l'incorporation de deutérium. En effet,

\* Résultat faisant partie d'un travail en cours.

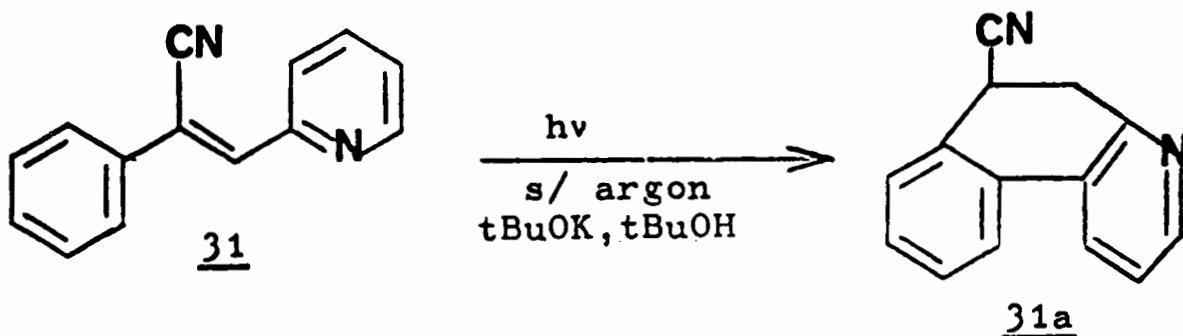
Structure des produits 67a et 67b



Produits		<u>67a</u>	<u>67b</u>
I.R. (cm <sup>-1</sup> )	NH indole	3200	3160
	-CN	2240	-
	-CO <sub>2</sub> Me	-	1730
R.M.N. 60MHz (ppm)	H <sub>1</sub>	8,15 s	8,75 s
	H <sub>3</sub>	8,55 d (J <sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> =5Hz)	8,27 d (J <sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> =5,3Hz)
	H <sub>4</sub>	7,78 d (J <sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> =5Hz)	dans le massif aromatique
	H <sub>5</sub> AA'	3,45 d (J <sub>H<sub>5</sub>-H<sub>6</sub></sub> =7,8Hz) AA'B	3,19 m
	H <sub>6</sub>	4,48 t (J <sub>H<sub>6</sub>-H<sub>5</sub></sub> =7,8Hz)	4,11 m
	H <sub>7</sub>	7,75 dd (J <sub>H<sub>7</sub>-H<sub>8</sub></sub> =5Hz ; J <sub>H<sub>7</sub>-H<sub>9</sub></sub> =2Hz)	7,58 dd (J <sub>H<sub>7</sub>-H<sub>8</sub></sub> =6Hz ; J <sub>H<sub>7</sub>-H<sub>9</sub></sub> =2Hz)
	H <sub>8</sub> H <sub>9</sub> H <sub>10</sub>	massif entre 6,90 et 7,90 (aromatiques)	massif entre 6,88 et 7,38 (aromatiques)
Masses	Pic m/e	244, 243, 218, 155, 149, 93, 245 (M <sup>+</sup> •)	277, 219 (M <sup>+</sup> •-59) 278 (M <sup>+</sup> •)

TABLEAU I

E. WENKERT et J. CASANOVA\* obtiennent, dans le cas du cyano-stilbazole-2 31, irradié en solution t-butanolique en présence de tertiobutylate de potassium, le dérivé cyclisé dihydrogéné 31a. Sa formation, qui n'est réalisée dans ce cas qu'en présence de tertiobutylate, pourrait accréditer l'hypothèse du mécanisme électro-cyclique conduisant au dérivé dihydro-cyclisé primaire qui subirait une double transposition en milieu basique.



. Structure des produits 67a et 67b (Tableau I)

Les spectres de RMN de 67a et 67b sont très proches : on voit une partie aliphatique avec couplage entre les protons H-5 et H-6 (système AA'B) et une partie pyridine avec le proton H-1 (singulet) et le système A,B H-3/H-4. Cette observation, ainsi que les résultats des spectres I.R. et de masse, sont en faveur des structures proposées.

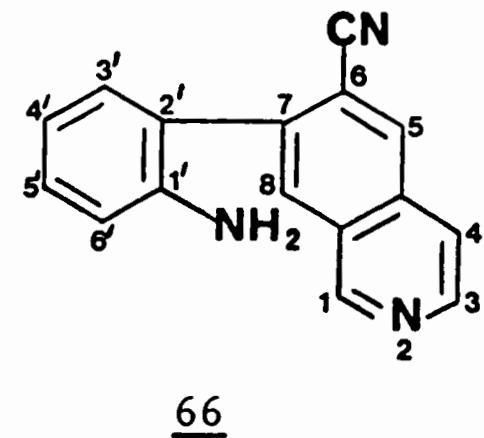
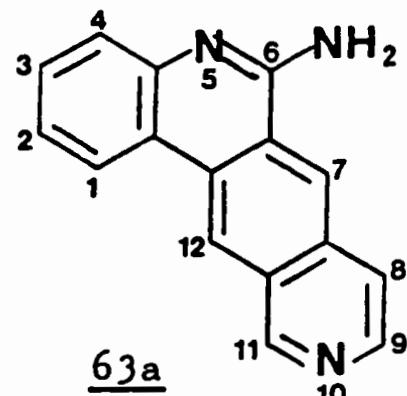
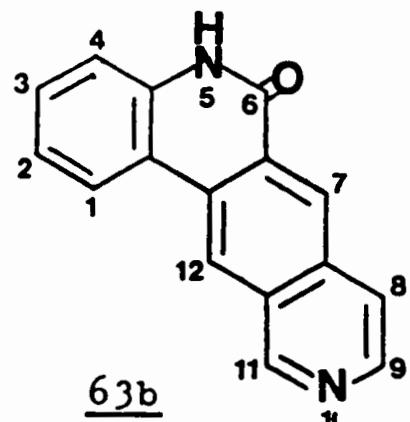
. Structure des produits 66, 63a, 63b (Tableau II)

Les spectres de RMN de ces produits possèdent en commun un système de trois protons (singulets) : H-1, H-5, H-8 et un système AB : H-3/H-4, caractéristiques de la partie isoquinoléïque de leur squelette.

Les résultats de l'acétylation des composés 66, 63a, 63b sont rassemblés dans le tableau III. Les produits obtenus seront décrits dans la partie expérimentale.

-----  
\* Communication personnelle.

Structure des produits 66, 63a, 63b [55,56,57]

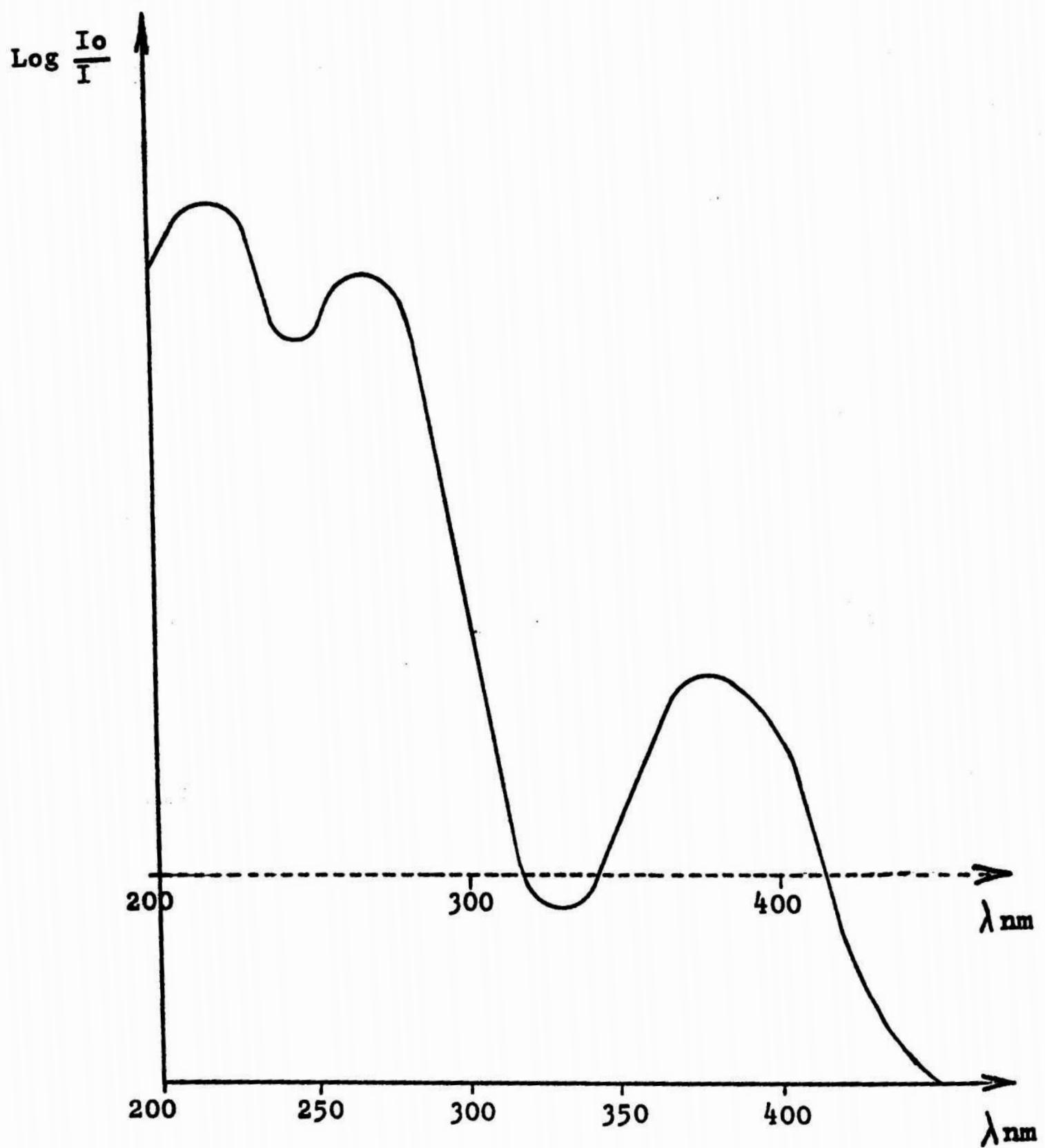


Produit		<u>66</u>	<u>63a</u>	<u>63b</u>
I.R. ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\text{NH}_2$	3400, 3490	3340, 3390	NH 3200
	CN	2240	-	-
	C=X	-	X=NH 1670	X=O 1672
R.M.N. 60MHz (ppm)	$\text{H}_1$	8,65 s	$(\text{H}_7)$ 9,60 s ↓ $(\text{H}_{11})$ 9,80 s	$(\text{H}_7)$ 9,20 s ↑ $(\text{H}_{11})$ 9,55 s
	$\text{H}_5$	9,40 s		
	$\text{H}_8$	8,17 s	$(\text{H}_{12})$ 9,20	$(\text{H}_{12})$ 8,92 s
	$\text{H}_{3'}$	dans le massif des protons aromatiques	$(\text{H}_4)$ 8,8 dd ( $\text{J}_{\text{H}_8, -\text{H}_7} = 6$ ) ( $\text{J}_{\text{H}_8, -\text{H}_6} = 2$ )	$(\text{H}_4)$ 8,45 dd ( $\text{J}_{\text{H}_8, -\text{H}_7} = 6$ ) ( $\text{J}_{\text{H}_8, -\text{H}_6} = 2,5$ )
	$\text{H}_3$	AB { 8,60 d ( $\text{J}_{\text{H}_3 - \text{H}_4} = 6,5$ )	$(\text{H}_9)$ 8,75 d ( $\text{J}_{\text{H}_3 - \text{H}_4} = 6$ )	8,55 d ( $\text{J}_{\text{H}_3 - \text{H}_4} = 6,2$ )
	$\text{H}_4$		$(\text{H}_8)$ 8,05 d ( $\text{J}_{\text{H}_4 - \text{H}_3} = 6$ )	8,00 d ( $\text{J}_{\text{H}_4 - \text{H}_3} = 6$ )
	$\text{NH}_2$	6,50 s	7,60 s	NH 11,50 s
	$\text{H}_{4'}$ $\text{H}_{5'}$ $\text{H}_{6'}$	massif entre 6,91 et 7,81 (aromatiques)	$(\text{H}_1)$ massif $(\text{H}_2)$ entre $(\text{H}_3)$ 7,20 et 7,80 (aromatiques)	$(\text{H}_1)$ massif $(\text{H}_2)$ entre $(\text{H}_3)$ 7,10 et 7,75 (aromatiques)
Massé	pic m/e	245 ( $\text{M}^{+}\cdot$ )	245 ( $\text{M}^{+}\cdot$ )	246 ( $\text{M}^{+}\cdot$ )

TABLEAU II

Produit de départ	Réactions d'acétylation	
	monoacétyl à froid	diacétyl à chaud
<u>66</u>	<p data-bbox="708 846 761 883"><u>69</u></p>	<p data-bbox="1109 846 1162 883"><u>70</u></p>
<u>63a</u>	<p data-bbox="649 1223 702 1259"><u>71</u></p>	<p data-bbox="1308 1108 1326 1134">-</p>
<u>63b</u>	<p data-bbox="796 1492 814 1518">-</p>	<p data-bbox="1308 1492 1326 1518">-</p>

TABLEAU III



Spectre U.V. de 60a

### 2.3.2.3. Essais d'irradiations sélectives en absence d'oxydant

L'allure du spectre U.V. de 60a a conduit à imaginer deux expériences :

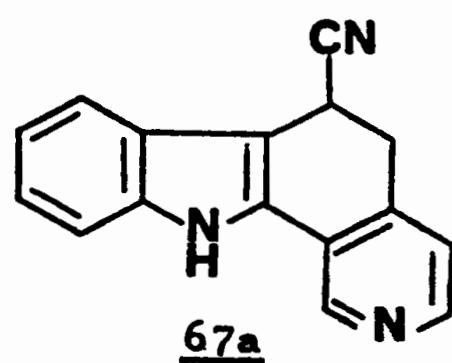
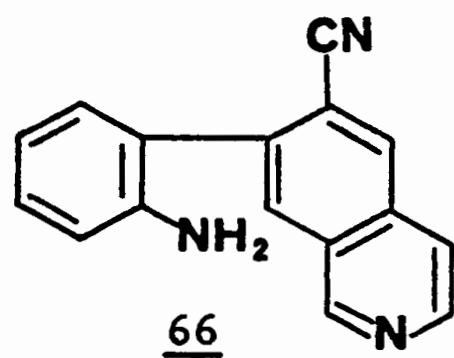
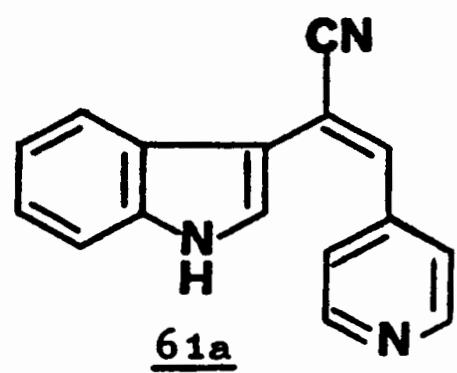
- Irradiation d'une solution de 60a, privée d'oxygène par barbotage d'argon, à une longueur d'onde supérieure à 340nm ; on isole 61a, 66 et 67a, avec les rendements respectifs : 80, 5, 5%.
- Irradiation à 254nm (en l'absence d'oxygène) qui conduit quantitativement au dérivé 61a (66 et 67a ne sont présents qu'à l'état de traces).

Conclusion : Aucune sélectivité n'est, malheureusement, observée : quelle que soit la place de l'irradiation, nous constatons l'isomérisation trans → cis, les produits cyclisés n'étant formés qu'à l'état de traces.

### 2.3.3. En présence de certains sels métalliques

#### 2.3.3.1. En présence d'acétate de cuivre II

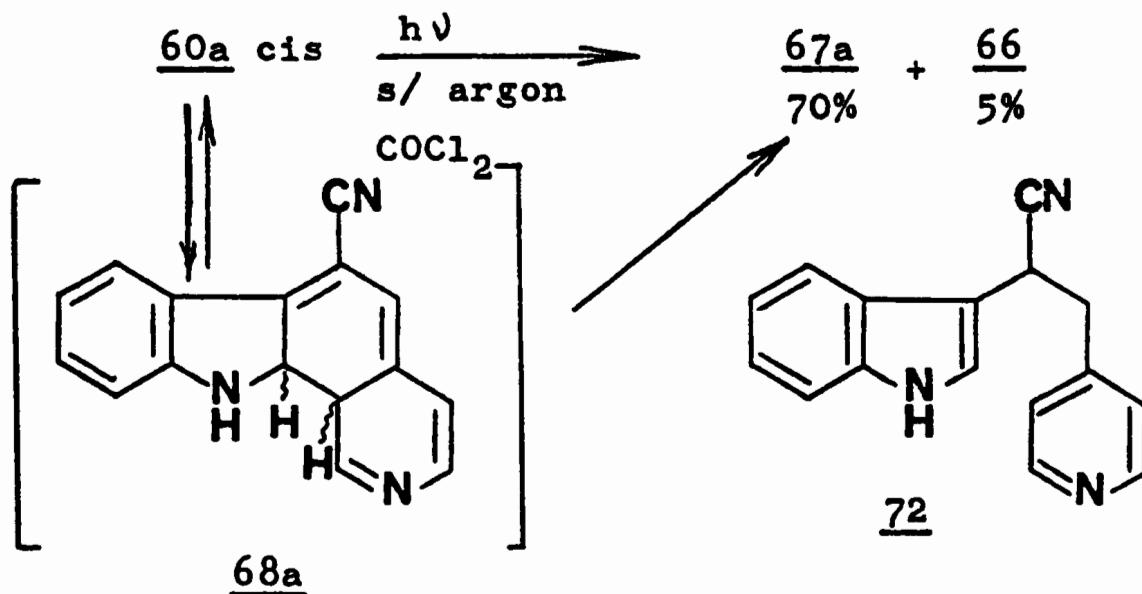
Un essai qualitatif de photocyclisation des produits 60a et 60b en présence d'acétate de cuivre II conduit à un résultat intéressant : 60a et 60b en solution dans l'alcool conduisent à 62a et 62b de façon univoque. La réaction reproduite à plus grande échelle, en présence d'une quantité équimolaire d'acétate de cuivre, conduit à un résultat légèrement différent. 60a et 60b se cyclisent avec un rendement de 70% en 62a et 62b et un rendement de 10% en 63a et 63b. Le temps de réaction est beaucoup plus élevé que dans le cas de l'irradiation menée en présence d'oxygène. Le métal complexé sur le substrat joue sans doute le rôle d'oxydant qui permet l'oxydation rapide du composé intermédiaire de type 68. Le processus de la transposition qui conduit à 67a ou 67b est défavorisé par rapport à la fragmentation donnant 63a et 63b. Il est à remarquer que la réaction



doit être menée sous barbotage d'air, sinon il y a un dépôt de couleur "cuivrée" sur la lampe empêchant l'irradiation ultérieure.

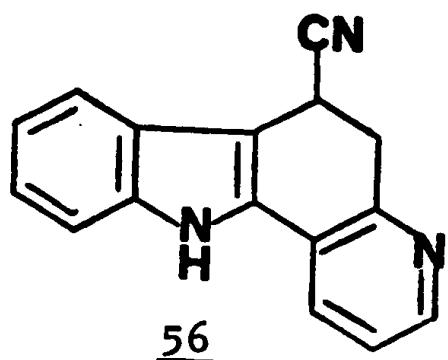
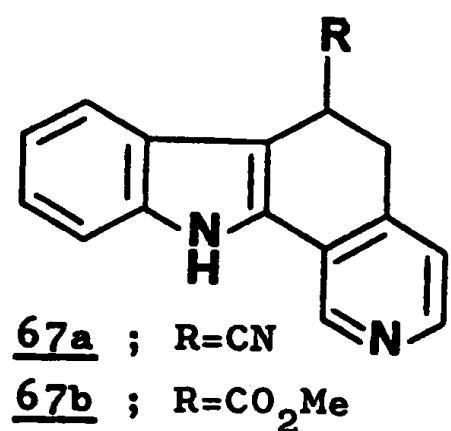
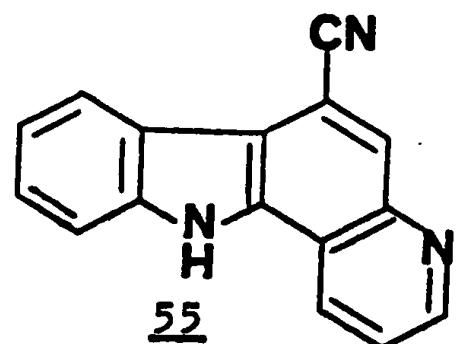
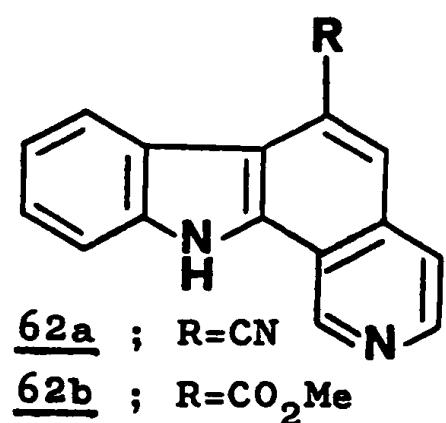
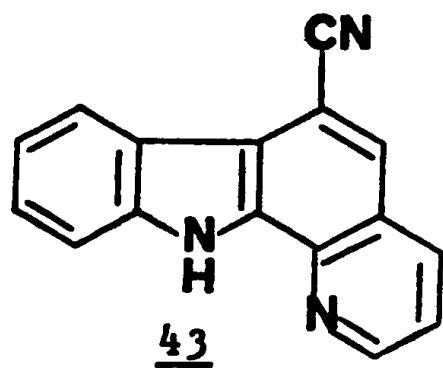
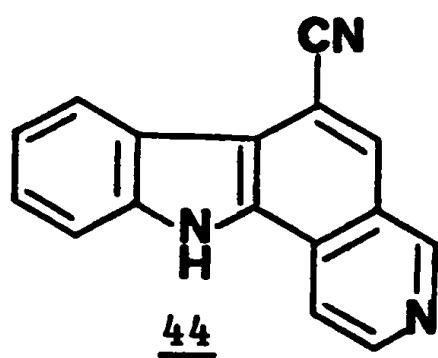
### 2.3.3.2. En présence de chlorure de cobalt II

L'irradiation de 60a en solution alcoolique, en présence de chlorure de cobalt II utilisé en quantité catalytique, sous barbotage d'argon, donne essentiellement 67a, mais ne donne pas 72.



La réaction se déroulerait selon le mécanisme déjà invoqué dans le cas du produit 53.

Au niveau de 68a, les processus concurrents de fragmentation et de transposition ont été nettement déplacés au profit de ce dernier. Ce résultat, ainsi que l'absence du composé 72 montrent pour le substrat 60a une réactivité différente de celles mises en évidence pour 42 et 53, ce qui laisse planer un doute sur l'identité des processus photochimiques.



Le composé 72 a été obtenu par réduction, dans le THF, en présence d'hydrure double d'aluminium-lithium [55] :



#### 2.4. CONCLUSION

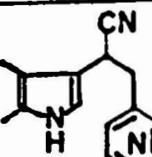
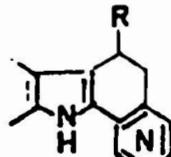
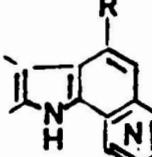
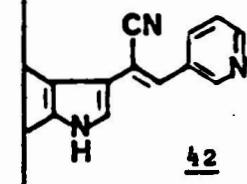
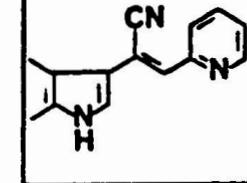
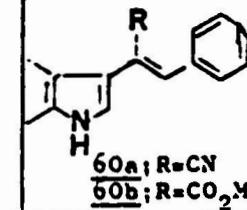
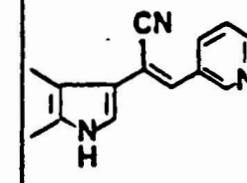
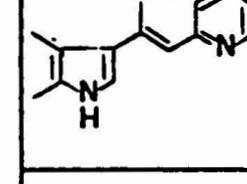
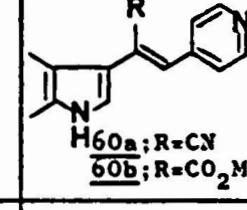
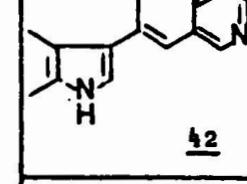
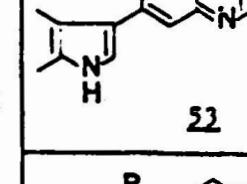
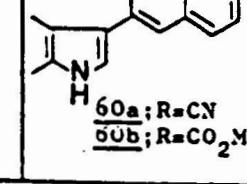
Des préparations efficaces et sélectives de pyrido [a] carbazoles ont pu être réalisées grâce aux réactivités différentes des substrats étudiés, vis-à-vis des agents oxydants comme l'oxygène, l'iode ou l'acétate cuivrique.

De même, la synthèse de pyrido [a] dihydrocarbazole a été obtenue d'une manière efficace grâce à l'emploi du chlorure de cobalt. Un tel processus de photocyclisation, non oxydante, n'a été que rarement mis en évidence.

Cet ensemble de données doit pouvoir contribuer à une meilleure compréhension des réactions de photocyclisation de composés apparentés aux stilbènes\*.

---

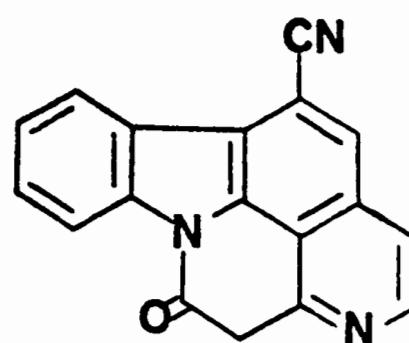
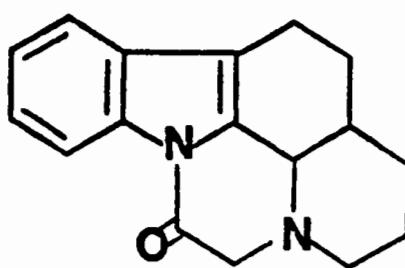
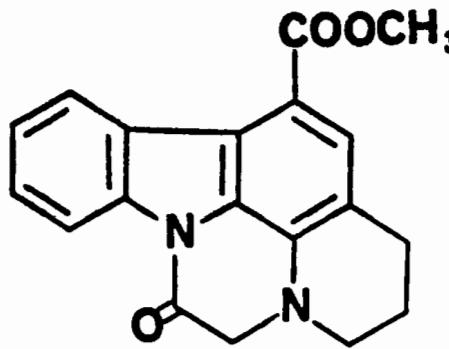
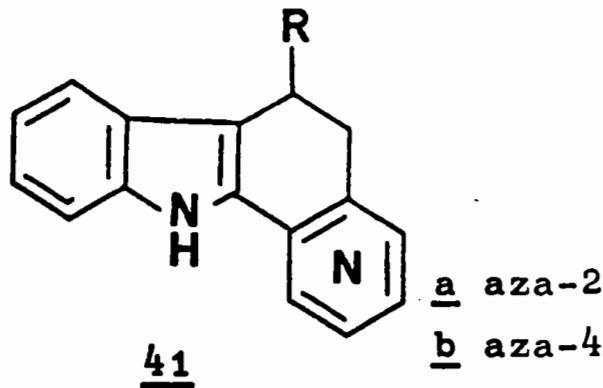
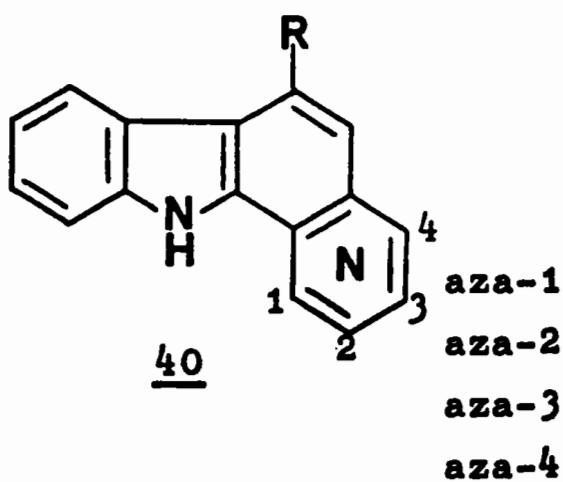
\* Des expériences d'incorporation de deutérium par irradiation de nos substrats dans le méthanol deutérié sont en cours mais ne permettent pas, pour l'instant, de proposer un mécanisme de cyclisation.

Conditions	Produits de départ	Produits d'arrivée					
		tr.	cis				Produit fragmenté et réarrangé
$I_2$						20% <u>43</u> (Aza-1) (Aza-3)	
			2%		18% <u>56</u> (Aza-4)	23% <u>55</u> (Aza-4)	
		20% <u>60</u> <u>60a; R=CN</u> <u>60b; R=CO2Me</u>	30% <u>61</u>			20% <u>62a,b</u> (Aza-2)	5% <u>63</u>
$O_2$						80% <u>44</u>	
			36% <u>54</u>				
						80% <u>62a,b</u>	5% <u>63b</u>
Acétate de cuivre II						80% <u>44</u>	
			10% <u>54</u>		5% <u>56</u>	28% <u>55</u>	
						70% <u>62a,b</u>	10% <u>63a,b</u>

Conditions	Produits de départ	Produits d'arrivée					
		tr.	cis				Produit fragmenté et réarrangé
Argon				80% <u>42cis</u>			
				37% <u>54</u>			
	 60a: R=CN 60b: R=CO <sub>2</sub> Me			23% <u>61a</u> 10% <u>61b</u>	28% <u>67a</u> 43% <u>67b</u> (Aza-2)	10% <u>62b</u>	30% 2% 17% <u>66</u> <u>63a</u> <u>63b</u>
Dégazage au banc à vide					45% <u>67a</u>		45% 2% <u>66</u> <u>63a</u>
Irradiation sélective I $\lambda > 340$				80% <u>61a</u>	5% <u>67a</u>		5% <u>66</u>
Irradiation sélective $\lambda = 254$		10% <u>60a</u>	80% <u>61a</u>		trace <u>67a</u>		trace <u>66</u>
chlorure de cobalt II				10% <u>42cis</u>	30% <u>52</u>		30% <u>44</u>
				50% <u>54</u>	10% <u>26</u>	10% <u>25</u>	
				2% <u>61a</u>	70% <u>67a</u>		5% <u>66</u>

3 - ÉLABORATION DE SQUELETTES PENTACYCLIQUES

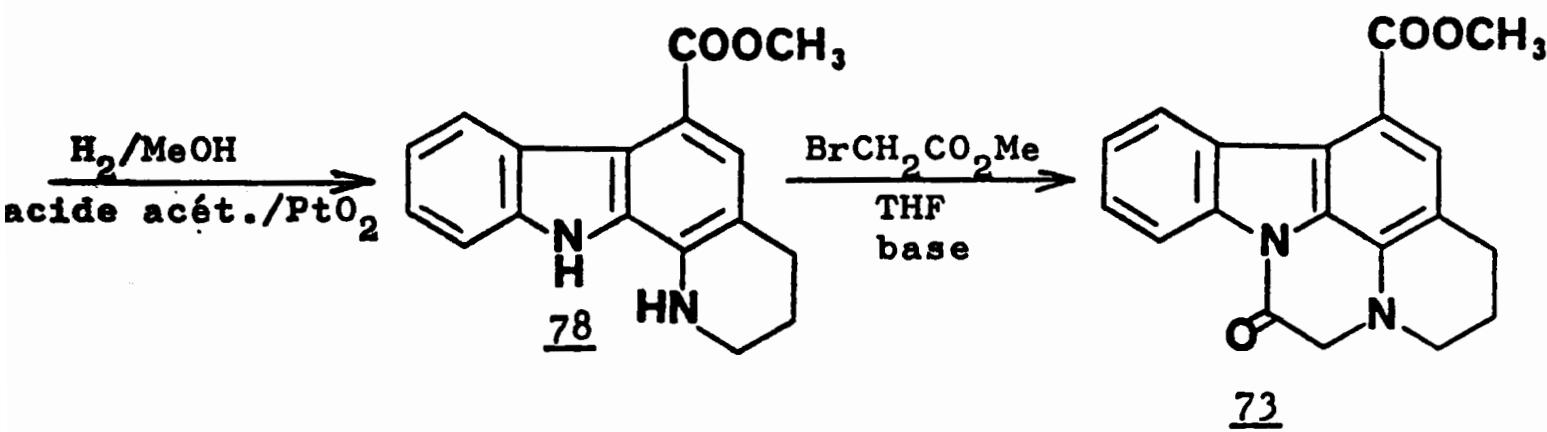
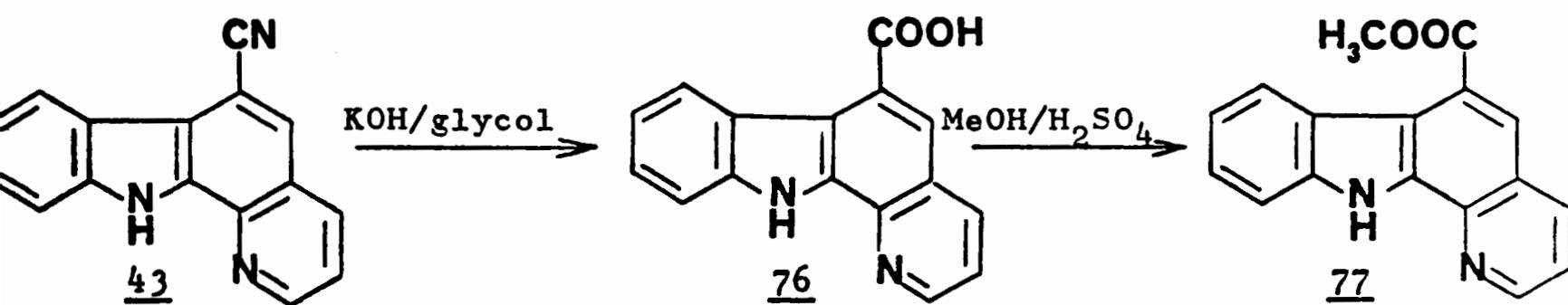
La photocyclisation de ( $\beta$ -indolyl)-1 pyridyl-2 acrylonitriles conduit aux pyrido-carbazoles 40 et 41. Si les essais d'élaboration d'un composé pentacyclique saturé à partir de 41a n'ont pas abouti, par contre les composés tétracycliques insaturés 40, aza-1 et aza-2, ont permis l'accès aux composés pentacycliques 73 et 75 ; l'analogue saturé 74 a été synthétisé uniquement par voie chimique. Ces composés ont un squelette apparenté à celui de l'éburnane, mais seul 74 en possède le degré d'oxydation.



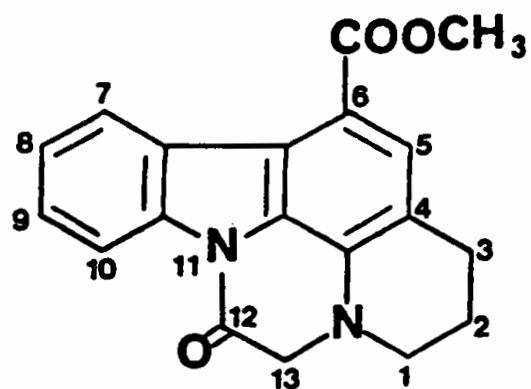
3.1. SYNTHÈSE DE L'OXO-12 CARBOMETHOXY-6 TETRAHYDRO(13H, 1H, 2H, 3H) INDOLO[3,2,1-i,j] PYRIDO[1,2,3-d,e] QUINOXALINE

3.1.1. Préparation du composé 73 [47]

L'obtention facile, par voie photochimique, du pyridocarbazole 43 permet l'accès au pentacycle analogue de l'éburnone, par la suite de réactions : .



Il n'a pas été possible d'obtenir directement 73 par action du bromoacétate de méthyle sur le pyridocarbazole 77, puis réduction du sel de pyridinium par le borohydrure de sodium. En effet, l'azote du cycle pyridine n'est pas accessible à l'alcoylation du fait de son encombrement.



Atomes d'hydrogène	Déplacement ppm	Nombre de protons	Multipli-cité	Constante de couplage Hz
H-2	2,35	2H	m	
H-3	3,0	2H	t	$J_{H_3-H_2} = 6$
H-1	3,35	2H	t	$J_{H_1-H_2} = 6$
CO <sub>2</sub> Me en 6	4,18	3H- <u>OCH<sub>3</sub></u>	s	
H-13	4,35	2H	s	
H-8, H-9	7,55	2H	m aromatique	
H-5	7,75	1H	s	
H-10	8,57	1H	dd	$J_{H_{10}-H_9} = 6$ $J_{H_{10}-H_8} = 2$
H-7	9,02	1H	dd	$J_{H_7-H_8} = 6$ $J_{H_7-H_9} = 2$

TABLEAU IV

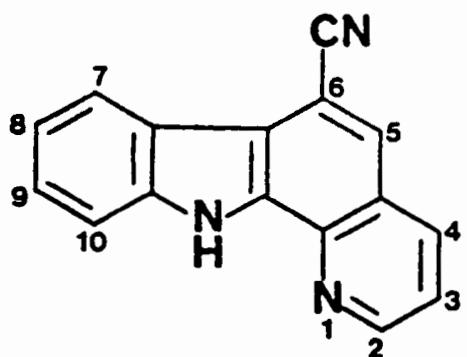
### 3.1.2. Structure du composé 73

Les composés précurseurs ont été antérieurement décrits [47].

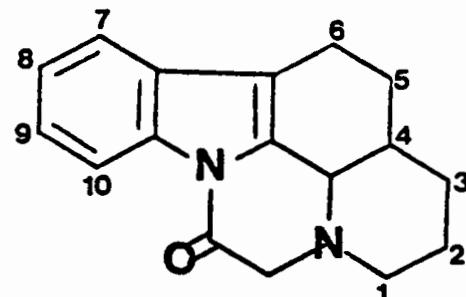
. Le spectre I.R. de 73 montre la présence d'une bande large vers  $1700\text{cm}^{-1}$  qui résulte de la superposition de la bande ester ( $1710\text{cm}^{-1}$ ) et de la bande lactame ( $1700\text{cm}^{-1}$ ) ; pas de bande NH indolique vers  $3400\text{cm}^{-1}$ .

. Le spectre de masse présente le pic moléculaire  $\text{M}^+$  à  $m/e=320$  et des pics de fragmentation à  $m/e=291$  et  $261$  ( $\text{M}^+-59$ ) caractéristique du groupement carbométhoxyle.

. Le spectre de R.M.N. montre les signaux rassemblés dans le tableau IV.



43



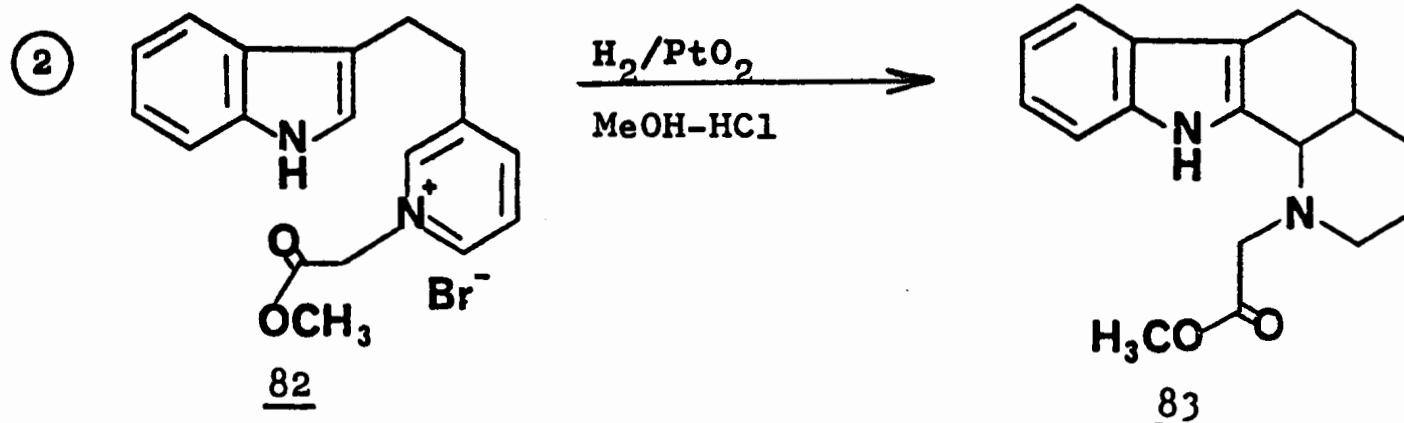
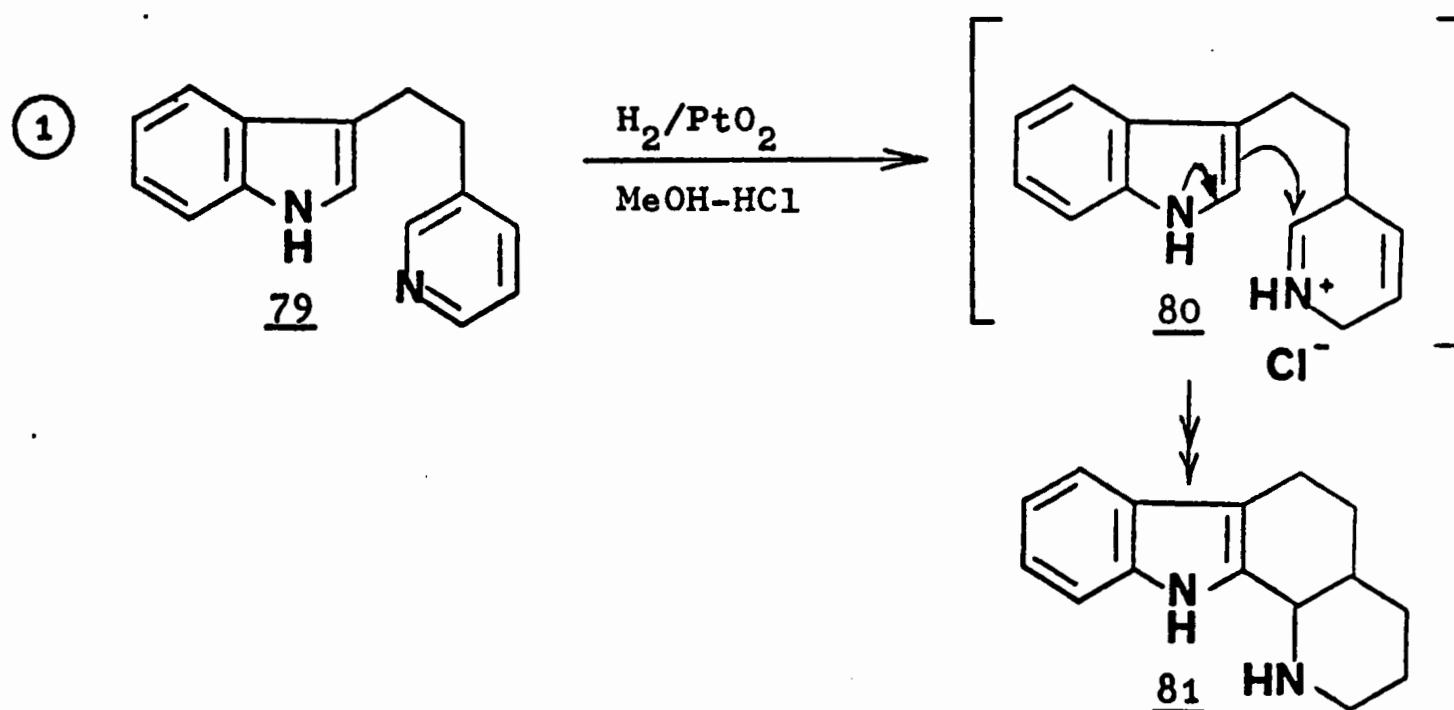
74

Les déplacements chimiques des hydrogènes H-7 et H-10 sont attribués par comparaison. En effet, pour les alcaloïdes du type éburnamoline 3, le proton équivalent à H-10 se trouve à 8,30ppm, déplacé par l'effet d'anisotropie de la fonction carbonyle. De même, pour le composé 74, le proton H-10 résonne à 8,37ppm pour les mêmes raisons ; on peut donc, pour 73, attribuer au proton H-10 le déplacement de 8,57ppm. Quant au proton H-7, il résonne à 9,02ppm, comme pour le composé 43, ce fort déplacement étant lié à la proximité du groupement nitrile en C-6.

3.2. SYNTÈSE DE L'OXO-12 OCTAHYDRO(12H,13H,1H,2H,3H,  
4H,5H,6H) INDOLO[3,2,1-i,j] PYRIDO[1,2,3-d,e]  
QUINOXALINE 74

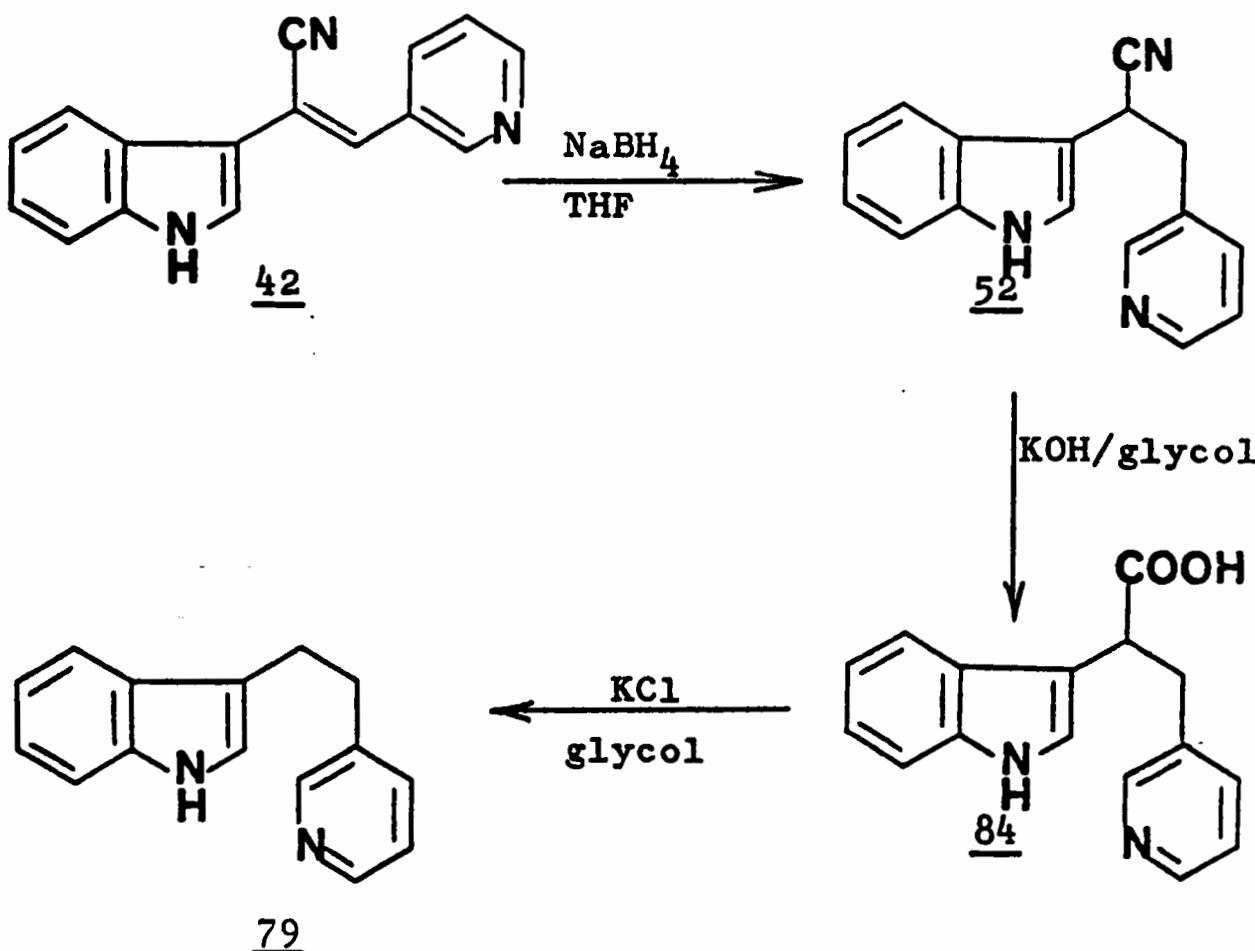
3.2.1. Préparation

La méthode photochimique n'ayant pas conduit au composé pentacyclique saturé 74, une méthode déjà utilisée dans notre laboratoire [56] a été appliquée :



Cette réaction de cyclisation réductrice a donc été réalisée, soit à partir de la base 79, soit à partir du bromoacétate de pyridinium 82 ; le composé de départ commun, 79, étant préparé à partir du ( $\beta$ -pyridyl)-2 acrylonitrile 42

par réduction de la double liaison éthylénique, saponification et décarboxylation selon le schéma suivant :



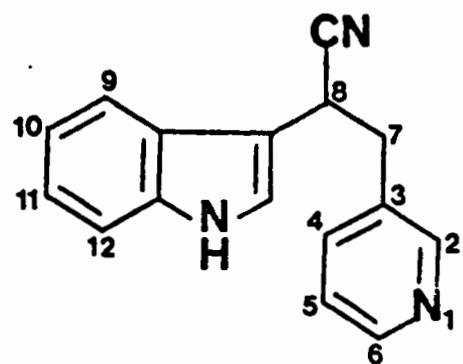
Le composé obtenu 79 est :

soit directement réduit et cyclisé, puis condensé avec le bromoacétate de diméthyle, dans le THF, en présence d'"éponge à proton" (N,N-diméthyl diamino-1,8 naphtalène).

soit transformé, par action du bromoacétate de méthyle, en sel de pyridinium qui est soumis aux conditions de cyclisation hydrogénante ; le produit obtenu 83, traité par l'hydrure de Na en solution benzénique, conduit au lactame 74.

### 3.2.2. Structure des produits 52, 79, 81, 83, 74

- Produit 52



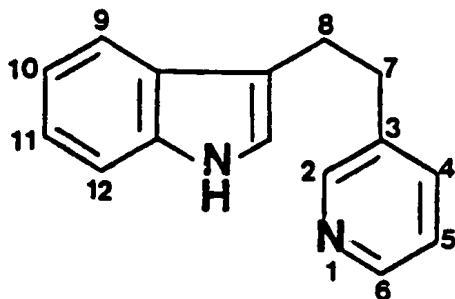
. Le spectre I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) montre une bande à  $3460\text{cm}^{-1}$  (NH indolique) et une bande nitrile à  $2240\text{cm}^{-1}$ .

Le spectre de masse comprend le pic moléculaire à  $m/e=247$  et des pics de fragmentation à  $m/e=155$  et 93.

• Le spectre de R.M.N. présente notamment les signaux suivants :

- un doublet de 2 protons centré à 3,20 ppm  
( $J_{H_8-H_7} = 7,3$  Hz) : H-7 ;
  - un triplet de 1 proton centré à 4,28 ppm  
( $J_{H_8-H_7} = 7,3$  Hz) : H-8.

- Produit 79

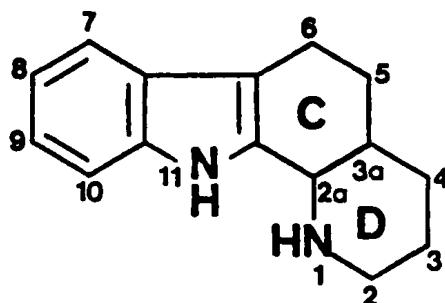


. Le spectre I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) montre la présence d'une bande à  $3480\text{cm}^{-1}$  (NH indolique) ;

• Le spectre de masse montre le pic moléculaire à  $m/e=222$  et des fragments à  $m/e=212$ , 188 et 130.

. Le spectre de R.M.N. montre la présence, à 3,02ppm, d'un singulet élargi des 4 protons H-7 et H-8.

**- Produit 81**



. Le spectre I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) de 81 indique la présence d'une bande à  $3460\text{cm}^{-1}$  (NH indolique), une bande à  $3300\text{cm}^{-1}$  (NH amine secondaire) ; absence de bandes dites bandes de

Bohlmann\* entre  $2700$  et  $2900\text{cm}^{-1}$ \* [57-59].

• Le spectre de masse montre le pic moléculaire à  $m/e=226$  et des pics de fragmentation à  $m/e=225$ , 198.

• Le spectre de R.M.N. permet de distinguer :

- un doublet de 1 proton centré à  $4,10\text{ppm}$  ( $J_{\text{H}_{2\text{a}}-\text{H}_{3\text{a}}}=2,5\text{Hz}$ ) :  $\text{H-2a}$  ; cette faible constante de couplage est nettement en faveur d'une jonction cis des cycles C et D, impliquant un angle entre les hydrogènes  $\text{H-2a}$  et  $\text{H-3a}$  assez grand [61,62], comme le montre l'examen d'un modèle de Dreiding.

- Produit 83

• Le spectre I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) du composé 83 montre la présence d'une bande à  $1728\text{cm}^{-1}$  (ester), d'une bande à  $3450\text{cm}^{-1}$  (NH indolique) ; absence de bandes de Bohlmann entre  $2700$  et  $2900\text{cm}^{-1}$ .

• Le spectre de masse donne le pic moléculaire à  $m/e=298$  et des pics de fragmentation à  $m/e=265$ , 239 ( $\text{M}^+-59$ ) caractéristiques du groupement carbométhoxyle et 225 ( $\text{M}^+-73$ ), caractéristique d'une chaîne ester.

• Le spectre de R.M.N. permet de distinguer :

- un doublet de 1 proton centré à  $3,87\text{ppm}$  ( $J_{\text{H}_{2\text{a}}-\text{H}_{3\text{a}}}=2,5\text{Hz}$ ) :  $\text{H-2a}$  ;

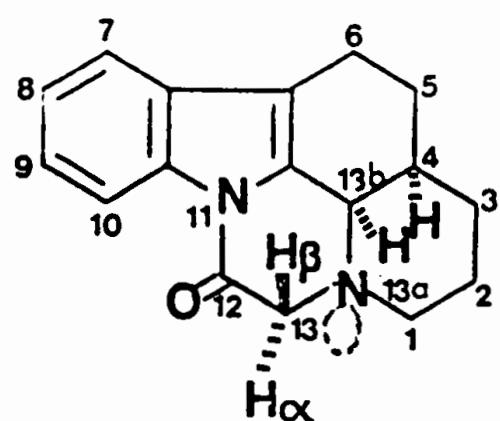
- un singulet de 3 protons à  $3,77\text{ppm}$  :  $-\overset{\text{C}}{\text{C}}-\text{OCH}_3$

- un singulet de 2 protons à  $3,52\text{ppm}$  :  $>\text{N-CH}_2-$

- Produit 74

• Le spectre I.R. de 74 montre la présence d'une bande à  $1700\text{cm}^{-1}$  (lactame) ; absence de bandes de Bohlmann entre  $2700$  et  $2900\text{cm}^{-1}$  et de bande vers  $3400\text{cm}^{-1}$  (NH indolique).

\* Les bandes de Bohlmann ne sont présentes que pour les composés où le doublet de l'azote et au moins deux hydrogènes vicinaux sont en position trans-diaxiale.



69

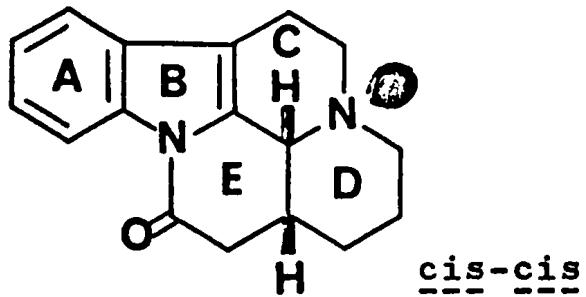
Position n°	Déplacement ppm	Nombre de protons	Multipli-cité .	Constante de couplage Hz
H-1, H-2, H-3 H-4, H-5, H-6	entre 1,40 et 2,83	11H	m massif aliphatique	
H-13β*	3,60	1H	d	$J_{H_{13\beta}-H_{13\alpha}} = 16,5$
H-13α	4,07	1H	d	$J_{H_{13\alpha}-H_{13\beta}} = 16,5$
H-13b	4,33	1H	d	$J_{H_{13b}-H_4} = 2,5$
H-7, H-8, H-9	entre 7,23 et 7,57	3H	m massif des protons aromatiques	
H-10	8,37	1H	d	$J_{H_{10}-H_9} = 6,4$

\* Le proton H-13β est trans/doublet de l'azote N-13a  
Le proton H-13α est cis/doublet de l'azote N-13a

TABLEAU V

• Le spectre de masse indique un pic moléculaire à  $m/e=266$  et des pics de fragmentation à  $m/e=265, 238 (M^{+} - 28)$  dû à la présence du carbonyle C-12.

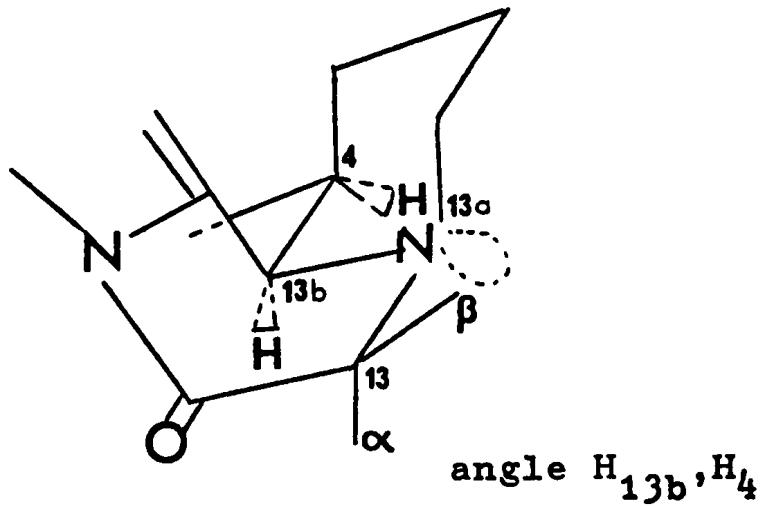
• Le spectre de R.M.N. de proton à 240MHz [81] présente les différents signaux rassemblés dans le tableau V.



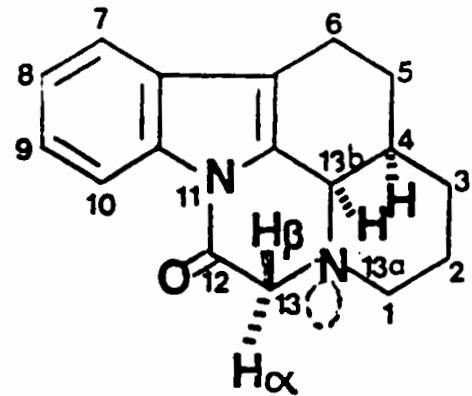
93

Le proton H-13b (4,33ppm) est dans la configuration relative cis par rapport au doublet de l'azote N-13a ; pour le composé 93 [60] de configuration cis, le proton analogue H-21 est situé à 4,30ppm.

La faible constante de couplage entre les protons H-13b et H-4 est en faveur d'une configuration relative cis de ces hydrogènes, avec une valeur de l'angle dièdre proche de 90°.



• Le spectre d'absorption dans l'ultra-violet, caractéristique d'un N-acyl-indole, est très proche de celui de l'éburnamoneine [60].



69

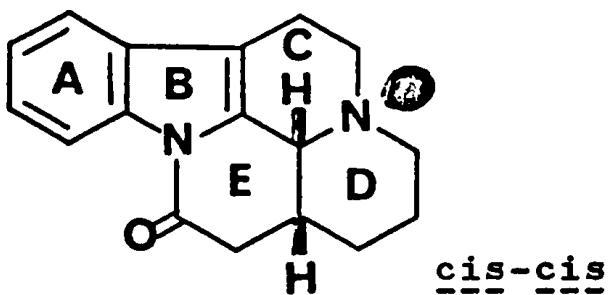
Position n°	Déplacement ppm	Nombre de protons	Multipli-cité	Constante de couplage Hz
H-1, H-2, H-3 H-4, H-5, H-6	entre 1,40 et 2,83	11H	m massif aliphatique	
H-13β*	3,60	1H	d	$J_{H_{13\beta}-H_{13\alpha}} = 16,5$
H-13α	4,07	1H	d	$J_{H_{13\alpha}-H_{13\beta}} = 16,5$
H-13b	4,33	1H	d	$J_{H_{13b}-H_4} = 2,5$
H-7, H-8, H-9	entre 7,23 et 7,57	3H	m massif des protons aromatiques	
H-10	8,37	1H	d	$J_{H_{10}-H_9} = 6,4$

\* Le proton H-13β est trans/doublet de l'azote N-13a  
Le proton H-13α est cis/doublet de l'azote N-13a

TABLEAU V

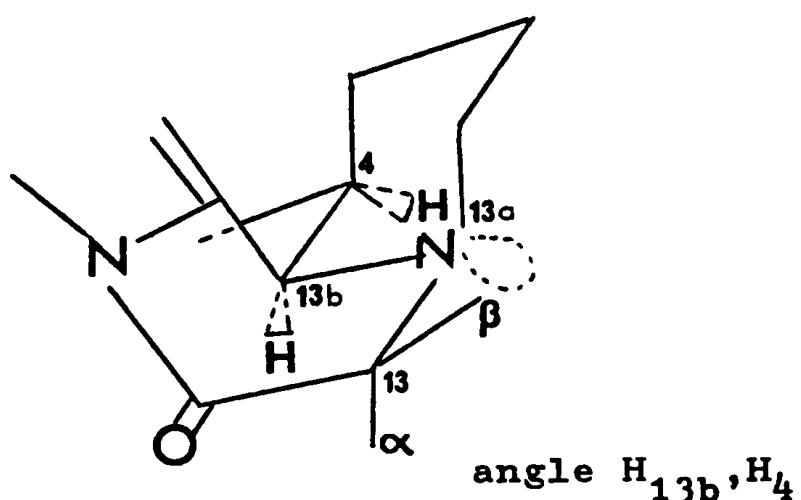
• Le spectre de masse indique un pic moléculaire à  $m/e=266$  et des pics de fragmentation à  $m/e=265, 238 (M^{+} \cdot -28)$  dû à la présence du carbonyle C-12.

• Le spectre de R.M.N. de proton à 240MHz [81] présente les différents signaux rassemblés dans le tableau V.



Le proton H-13b (4,33ppm) est dans la configuration relative cis par rapport au doublet de l'azote N-13a ; pour le composé 93 [60] de configuration cis, le proton analogue H-21 est situé à 4,30ppm.

La faible constante de couplage entre les protons H-13b et H-4 est en faveur d'une configuration relative cis de ces hydrogènes, avec une valeur de l'angle dièdre proche de  $90^{\circ}$ .



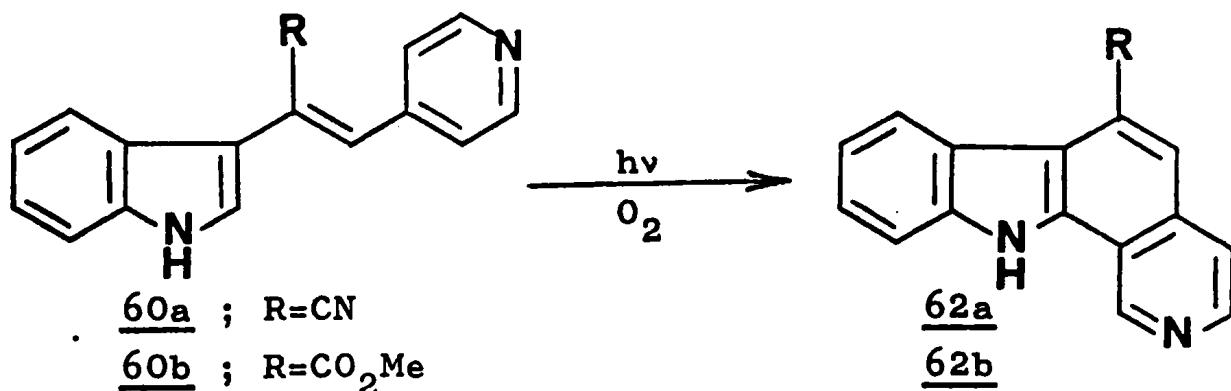
• Le spectre d'absorption dans l'ultra-violet, caractéristique d'un N-acyl-indole, est très proche de celui de l'éburnamonine [60].

L'ensemble de ces données spectrales est en faveur du dérivé pentacyclique saturé 74, dont les jonctions des cycles C et D, d'une part, des cycles D et E, d'autre part, sont cis. Ce produit possède donc la même stéréochimie que le produit 93 et n'en diffère que par la position de l'azote sur le cycle D.

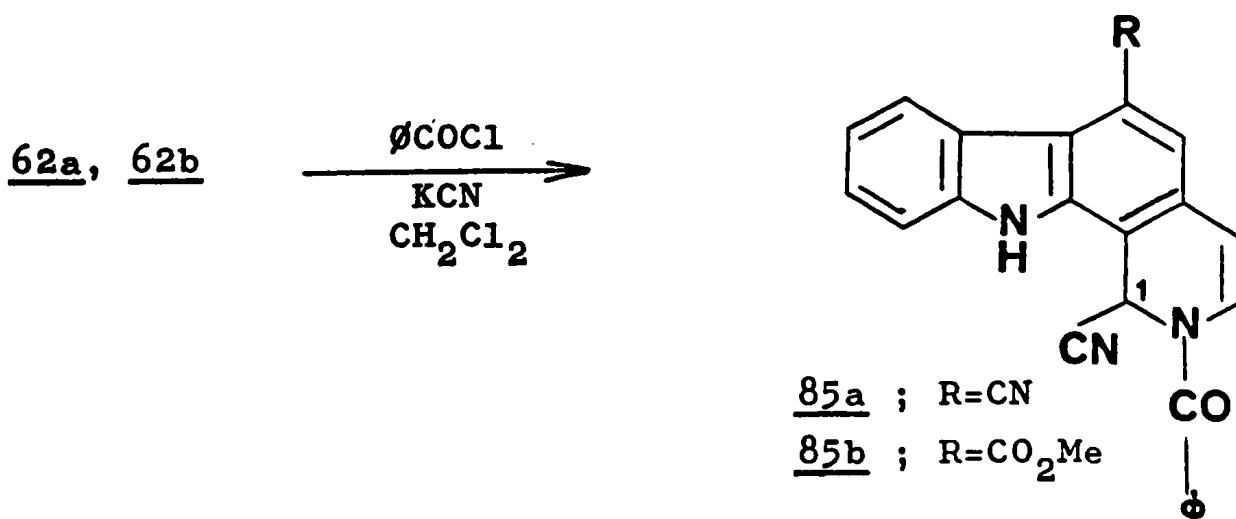
**3.3. SYNTHESE DE L'OXO-12 CYANO-6 DIHYDRO(12H,13H)  
INDOLO[3,2,1-i,j] PYRIDO[2,3,4-d,e] QUINOLEINE 75**

**3.3.1. Préparation des précurseurs**

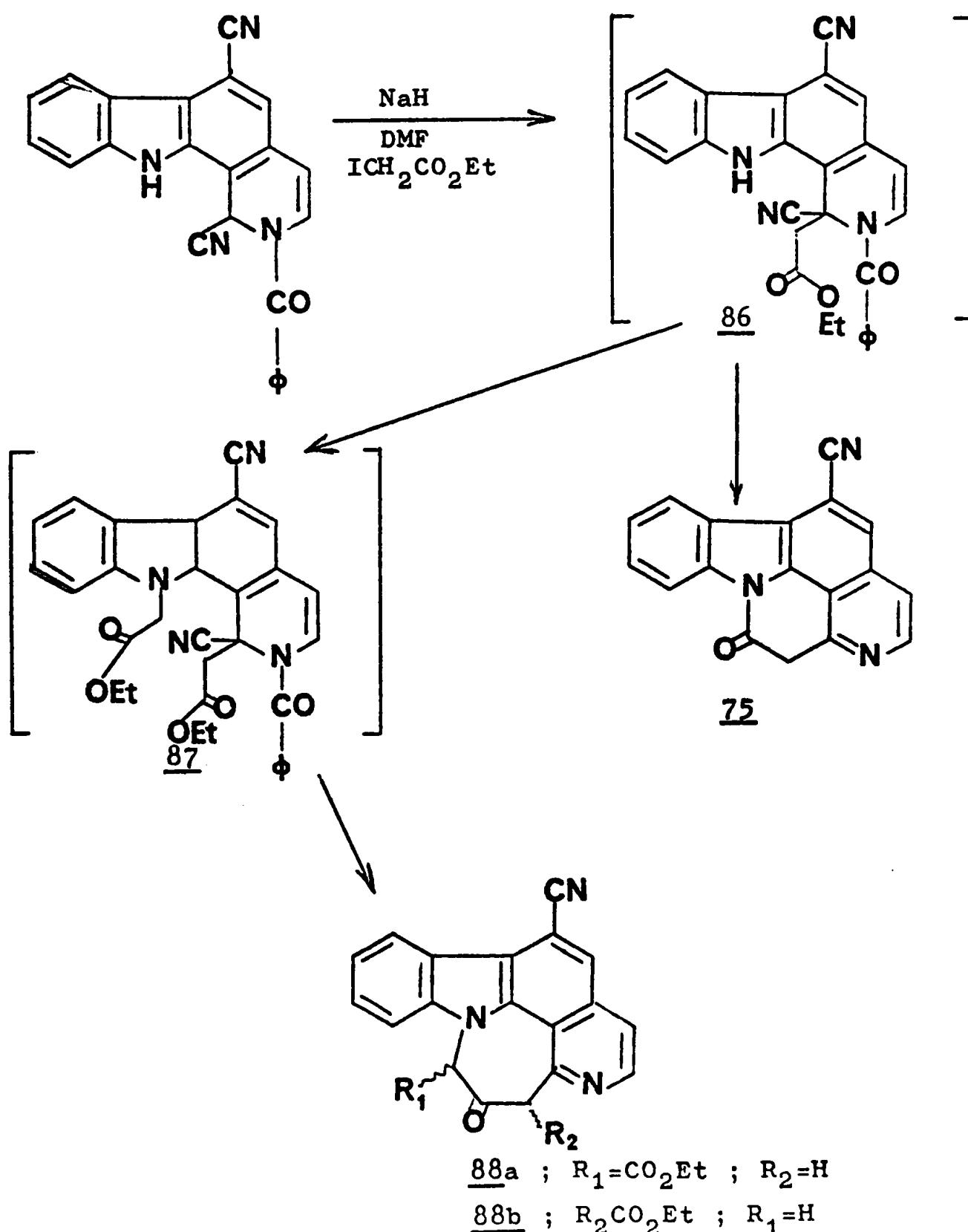
La photocyclisation (cf pages 19, 24) dans des conditions oxydantes des ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\gamma$ -pyridyl)-2 acrylonitriles 60a et 60b fournit, avec un bon rendement, les produits 62a et 62b.

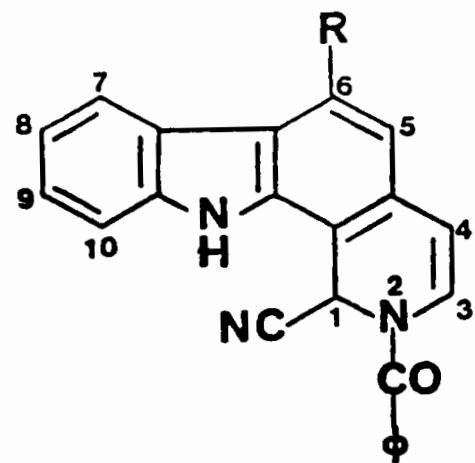


Ces derniers sont transformés en dérivés de Reissert 85a et 85b, comme dans le cas des isoquinoléines [63-65]. En présence d'une base, ils sont susceptibles de fournir des produits de substitution sur le carbone 1 :



L'utilisation de 85b pour l'obtention du cycle E (par fixation de la chaîne éthoxy-carbonyl-éthyle) ne s'est pas révélée efficace. Par contre, 85a, traité d'abord par l'iodoacétate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium, dans le DMF à froid, puis hydrolysé par une solution diluée de soude dans le mélange alcool-eau, conduit directement, avec un rendement de 25%, au pentacycle insaturé 75. Il se forme également un produit secondaire 88 résultant d'une condensation de Dieckman du produit dialcoylé 87.





85a ; R=CN

85b ; R=CO<sub>2</sub>Me

Produit		<u>85a</u>	<u>85b</u>
I.R. (cm <sup>-1</sup> )	NH indole	3200	3200
	-CN	2225	-
	-CO <sub>2</sub> Me	-	1728
	N-C-Ø O	1630	1623
Massé	pics m/e	268 (M <sup>+</sup> - 106) 243 - 241	407 (M <sup>+</sup> .) 380, 348 (M <sup>+</sup> - 59) CO <sub>2</sub> Me 301 (M <sup>+</sup> - 106)HCOØ
R.M.N. (ppm)	H-5	dans le massif des protons aromatiques	dans le massif des protons aromatiques
	massif aromatique	m entre 7,50-7,85	m entre 7,45-7,85
	H-1	s 7,36	s 7,37
	H-3	d 6,85 J <sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> =7Hz	d 6,80 J <sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> =8Hz
	H-4	d 6,33 J <sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> =7Hz	d 6,48 J <sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> =8Hz

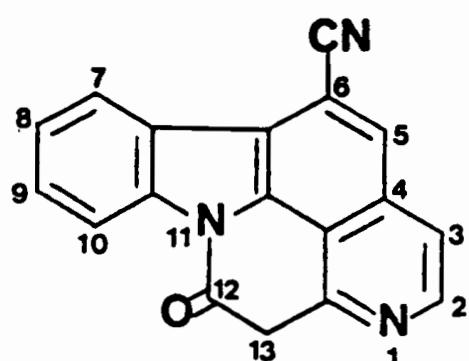
TABLEAU VI

### 3.3.2. Structure des produits 85a, 85b, 75, 88

#### - 85a, 85b

Les données spectrales résumées dans le tableau VI sont en faveur des structures proposées. On remarque, notamment, que ces composés possèdent en R.M.N. un singulette H-1 et un système A-B (H-3, H-4) caractéristiques de leur partie dihydro-1,2 isoquinoléique. Les spectres I.R. et de masse confirment encore ces structures.

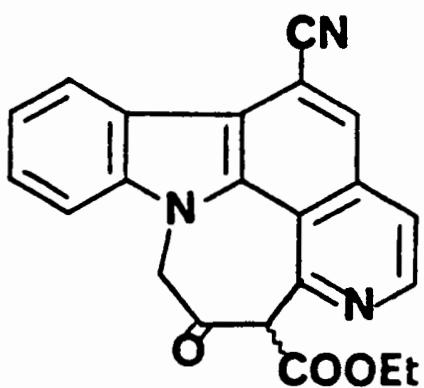
#### - Produit 75



. Le spectre I.R. révèle la présence d'une bande à  $2225\text{cm}^{-1}$  (nitrile) et d'une bande à  $1675\text{cm}^{-1}$  (lactame).

. Le spectre de masse présente le pic moléculaire à  $m/e=283$  et un pic de fragmentation à  $m/e=255$  ( $M^{+}-28$ ) dû à la perte du carbonyle.

#### - Produit 88 (ou son isomère de position)



. Le spectre I.R. révèle la présence d'une bande à  $2225\text{cm}^{-1}$  (nitrile) et de deux bandes carbonyles : à  $1735\text{cm}^{-1}$  (ester) et à  $1715\text{cm}^{-1}$  (cétone).

. Le spectre de masse donne le pic moléculaire  $M^{+}$  à  $m/e=369$  et des pics fragments à  $m/e=341$  ( $M^{+}-28$ ) caractéris-

tique du carbonyle, 296 ( $M^+ - 73$ ) caractéristique du groupement carboéthoxyle.

### 3.4. CONCLUSIONS

Il nous a été possible de préparer trois analogues nouveaux de l'éburnane : 73 (composé 4 aza-1 insaturé), 75 (composé 4 aza-2 insaturé) par voie photochimique et 74 (composé 4 aza-1) par voie chimique, qui possède un degré d'oxydation et une stéréochimie identiques à ceux de l'éburnamonine 3.

## 4 - ETUDE PAR DIFFRACTION DES RAYONS X DE COMPOSÉS INDOLIQUES

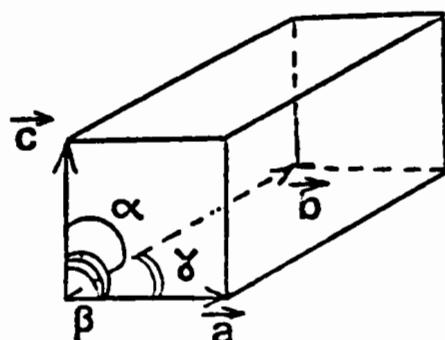
Cette technique, devenue depuis peu accessible aux chimistes organiciens, prend une importance grandissante parmi les méthodes d'analyse structurale.

Nous nous y sommes initiés lors d'un stage effectué dans le service de cristallographie de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (Mme PASCARD-BILLY).

C'est ainsi que nous avons pu déterminer cinq structures ; dans le paragraphe 1, nous rappelons quelques notions fondamentales concernant la diffraction des rayons X et présentons les principales méthodes utilisées lors de la résolution d'une structure. Dans le paragraphe 2, nous présentons les structures des composés 66 et 89, préparés lors de notre étude photochimique et dans le paragraphe 3 celle, particulièrement difficile, d'un nouvel alcaloïde bis-indolique, la bonafousine 90 [66] isolée dans notre laboratoire par Monsieur Mohamed DAMAK.

### 4.1. INTRODUCTION : MÉTHODES USUELLES DE CRISTALLOCHIMIE

Le cristal peut être considéré comme un réseau périodique engendré par l'empilement, dans les trois directions de l'espace, d'un élément unitaire : la maille élémentaire définie par trois vecteurs  $\vec{a}$ ,  $\vec{b}$ ,  $\vec{c}$ .



Un cristal diffracte les rayons X de longueur d'onde voisine des distances interatomiques. La direction du faisceau diffracté ne dépend que des dimensions de la maille et de l'orientation relative de celle-ci par rapport au faisceau incident. L'intensité mesurée pour une réflexion, dont la direction est définie par le vecteur  $\vec{H}$ , est directement reliée aux coordonnées des N-atomes de la maille. Elle est proportionnelle au carré du facteur de structure défini par :

$$F_H = |F_H| e^{i\alpha_H} = \sum_{i=1}^N f_j e^{2\pi i \vec{H} \cdot \vec{r}_j} \quad (1)$$

$|F_H|$  : module du facteur de structure

$\alpha_H$  : phase du facteur de structure

$f_j$  : facteur de diffusion atomique spécial par chaque atome

$\vec{H}$  : direction de diffraction

$\vec{r}_j$  : vecteur définissant les coordonnées de l'atome j de la maille.

Inversement, il existe une relation entre la densité électronique en chaque point  $\vec{r}$  de la maille élémentaire et les facteurs de structure :

$$\rho(r) = \sum_H |F_H| e^{i\alpha_H} e^{2\pi i \vec{H} \cdot \vec{r}} \quad (2)$$

Pour calculer cette densité électronique, il est nécessaire de connaître les modules et les phases des facteurs de structure. Les phases sont inconnues au départ et tout le problème des cristallographes consiste à les déterminer. On dispose actuellement de 2 méthodes :

1°) La méthode de l'atome lourd, si le composé contient un atome très diffractant, "électroniquement lourd" (Cl, Br, I), méthode utilisant la fonction de Patterson.

2°) Les méthodes directes qui procèdent d'une approche statistique du problème [67].

La fonction de Patterson est calculable directement à partir des carrés des facteurs de structure et n'exige donc pas la connaissance des phases. Les maxima de cette fonction correspondent aux vecteurs interaromiques  $\vec{R} = \vec{r}_i - \vec{r}_j$  ( $\vec{r}_i$  et  $\vec{r}_j$  : vecteurs joignant l'origine de la maille aux centres des atomes  $i$  et  $j$ ) et la valeur de ces maxima est proportionnelle au produit  $Z_i Z_j$ . Les atomes, fortement diffractants, sont généralement localisables par cette méthode vectorielle.

Le calcul de la transformée de Fourier de l'ensemble des modules des facteurs de structure, affectés chacun de la phase calculée à partir de positions des atomes lourds, donne la densité électronique approchée sur laquelle apparaissent de nouveaux pics. Ceux-ci sont réintroduits dans un nouveau cycle : calcul des phases, d'une densité électronique approchée, localisation de nouveaux atomes ; jusqu'à la localisation de tous les atomes de la maille.

Les méthodes directes permettent d'aborder des structures n'ayant que des atomes de même poids (carbone, oxygène, azote), pour lesquelles, par suite de sa complexité, l'analyse de la fonction de Patterson devient impossible.

Ces méthodes sont basées sur l'estimation des valeurs numériques les plus probables des phases, à partir des seules données expérimentales (intensités des taches de diffractions). Si les bases des méthodes directes sont connues depuis long-temps [68-70], ce n'est qu'en 1966 qu'est apparue la première méthode capable d'aborder la résolution de structures non centrosymétriques : la méthode d'addition symbolique (programme DEVIN) de KARLE et KARLE [71]. Elle repose sur une relation entre les phases des facteurs de structure normalisée forts,  $E_H$ ,  $E_K$ ,  $E_{H-K}$ , d'indices  $h$ ,  $k$ ,  $h-k$  :

$$\Phi_H = \Phi_K + \Phi_{H-K}$$

A partir de valeurs symboliques de départ, on peut, de proche en proche, déterminer un nombre suffisamment élevé de phases.

En 1968, apparaît le principe de la multisolution de GERMAIN, MAIN et WOOLFSON [72]. On attribue aux phases symboliques des valeurs numériques, situées à intervalle régulier entre 0 et  $360^\circ$ . On étudie toutes les combinaisons possibles et il en résulte, en général, un grand nombre d'hypothèses nécessitant un ordinateur puissant. Cependant, par son automatisation et sa simplicité d'utilisation, c'est maintenant la méthode la plus employée (Programme MULTAN [73]).

En 1970, sont publiés les premiers travaux de RICHE [74] sur la "fonction des phases". Cette application de la méthode d'addition symbolique permet, de façon rapide, d'attribuer, avec une grande certitude, des valeurs numériques aux phases symboliques.

Toutes ces méthodes sont complétées par l'utilisation de la formule des tangentes de KARLE et HAUPTMAN [75] publiée en 1956. Cette formule permet d'engendrer un grand nombre de phases en partant d'une information connue sur un petit nombre de phases.

Les structures résolues par les méthodes décrites sont affinées par la méthode des moindres carrés, la quantité à minimiser étant de la forme :

$$D = \sum_H w_H (|F_O| - |F_C|)^2 \quad (3)$$

$w_H$  : facteur pondérateur de la réflexion  $H$

$F_O$  : facteur de structure observé

$F_C$  : facteur de structure calculé qui dépend par (1) des coordonnées des  $N$ -atomes de la maille.

	<u>66</u>	<u>89</u>
<b>Formule brute</b>	$C_{16}H_{11}N_3$	$C_{17}H_{17}N_3$
<b>Système cristallin</b>	monoclinique	monoclinique
<b>Groupe spatial</b>	P21/C	P21/C
<b>Extinctions</b>	oko $k=2n+1$ hol $l=2n+1$	oko $k=2n+1$ hol $l=2n+1$
a $\text{\AA}$	8.066	9.736
b	6.563	11.791
c	23.849	12.566
B $\circ$	93,4	91,15
<b>Nombre de molécules dans la maille</b>	4	4
<b>Densité calculée</b>	1,29g/cm <sup>3</sup>	1,22g/cm <sup>3</sup>
<b>Nombre de réflexions mesurées</b>	1959	2651
<b>observées</b>	1221	1156
<b>Dimensions du cristal</b>	0,50x0,30,0,10mm	0,35x0,15x0,10mm

TABLEAU VII

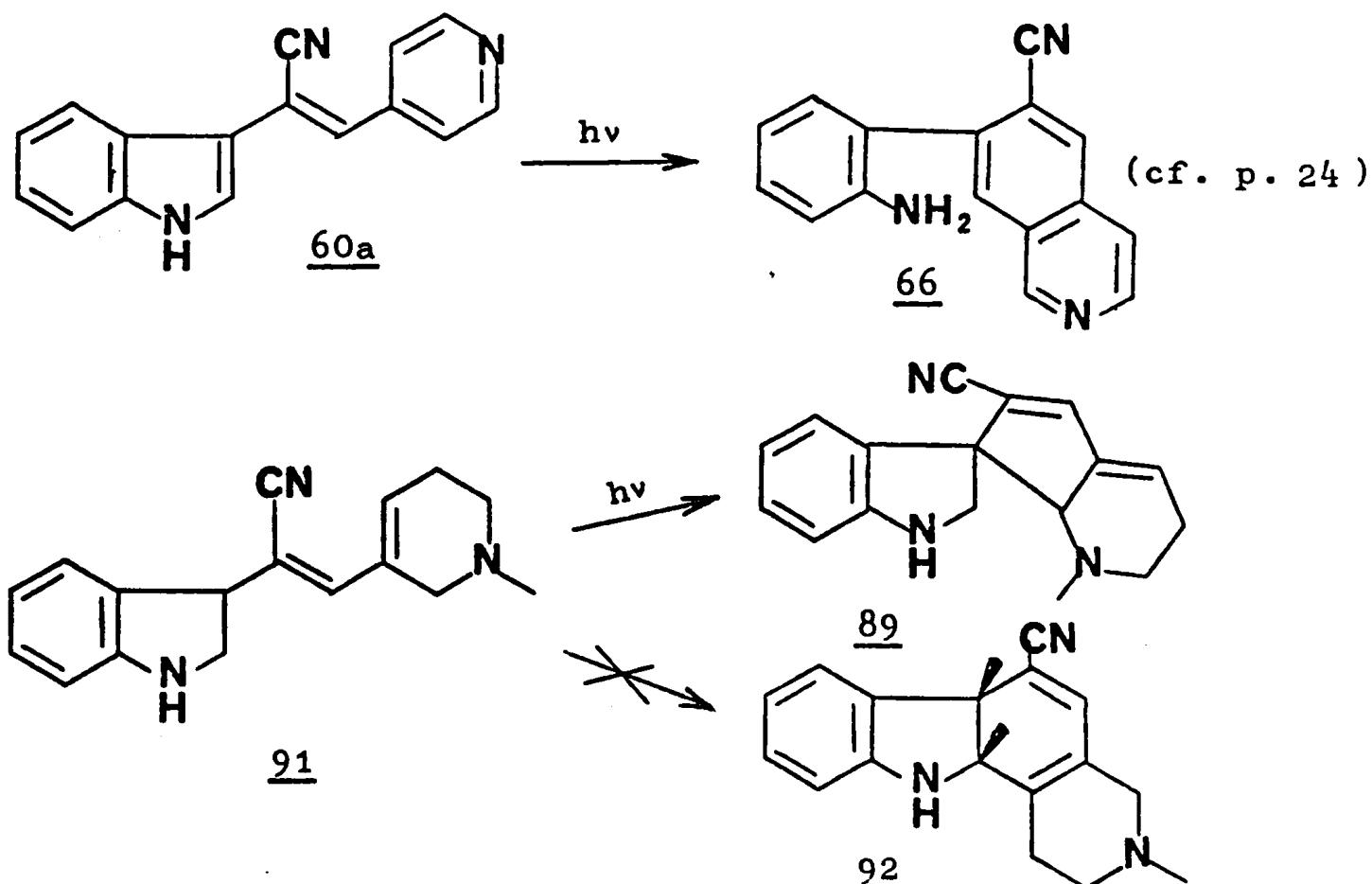
En fin d'affinement, la figure de mérite R est définie par :

$$R = \frac{\sum |F_{0L} - F_{cL}|}{\sum |F_{0L}|} \quad (4)$$

La valeur de R tend vers zéro s'il n'y a pas d'erreur (expérimentale et (ou) systématique). Elle est actuellement le plus souvent comprise entre 5 et 10%.

Remarque : Un atome localisé en un point, repéré à l'aide des trois coordonnées x,y,z, est soumis à une agitation thermique dont l'image mathématique utilisée dans les calculs d'affinement est un ellipsoïde défini par six paramètres :  $B_{11}$ ,  $B_{22}$ ,  $B_{33}$ ,  $B_{12}$ ,  $B_{13}$ ,  $B_{23}$ . Dans certains cas, on n'utilise qu'un facteur de température isotrope : B, considérant que l'agitation thermique se fait [67] d'une façon isotrope.

#### 4.2. DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES PRODUITS 66 et 89



L'isolement et l'étude chimique du dérivé 89 ont été réalisés lors d'un précédent travail [47] ; nous nous sommes uniquement intéressés à la résolution de sa structure ; la formule initialement proposée correspondait à 92.

**Ensemble de départ**

H	K	L	phase	
10	7	1	0	origine
5	2	5	0	
2	1	2	0	
0	12	0	0	$\Sigma_1$
0	2	0	$\pi$	
3	5	1	a	
8	5	0	b	phases symboliques
2	2	2	c	
7	5	2	d	
0	1	2	e	
-8	-6	2	f	
10	6	3	g	
7	2	6	h	

**TABLEAU VIII**

#### 4.2.1. Partie expérimentale

Les cristaux ont été préparés par évaporation lente d'une solution méthanolique. Le système cristallin et le groupe d'espace ont été déterminés à partir de clichés de WEISSENBERG [67].

Les réflexions ont été enregistrées sur un diffractomètre automatique Philips PW 1100, équipé d'un monochromateur au graphite, avec la radiation  $K_{\alpha}$  du cuivre.

Les données cristallographiques et les caractéristiques des enregistrements sont rassemblés dans le tableau VII.

#### 4.2.2. Résolution et affinement des structures

Les deux structures ont été résolues par les méthodes directes.

Celle du composé 89 a été résolue par la méthode d'addition symbolique [71] : les valeurs de huit phases symboliques ont été déterminées par la fonction des phases [76].

Trois réflexions linéairement indépendantes ont été choisies pour fixer l'une des huit origines de la maille : 1071, 525, 212. Les phases des deux réflexions 0 12 0 et 0 2 0 ont été déterminées à l'aide de la relation  $\Sigma_1$  [75]. Les treize réflexions constituant l'ensemble de départ sont indiquées dans le tableau VIII.

Après un cycle d'addition symbolique (programme DEVIN), nous avons obtenu, sous forme symbolique, les phases de soixante-huit réflexions. Celles-ci ont été utilisées pour calculer la fonction des phases dont le premier maximum a fourni la solution de la structure. Après un affinement des phases par la formule des tangentes [75], la synthèse de Fourier calculée avec les facteurs de structures normalisés a révélé toute la molécule.

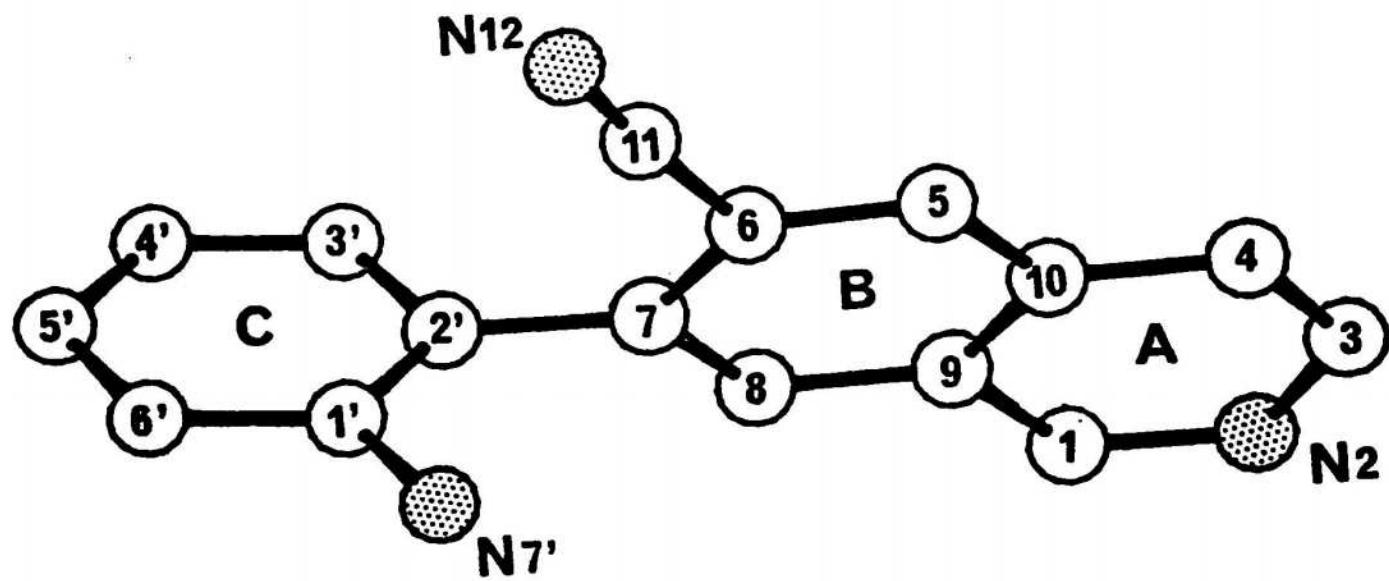
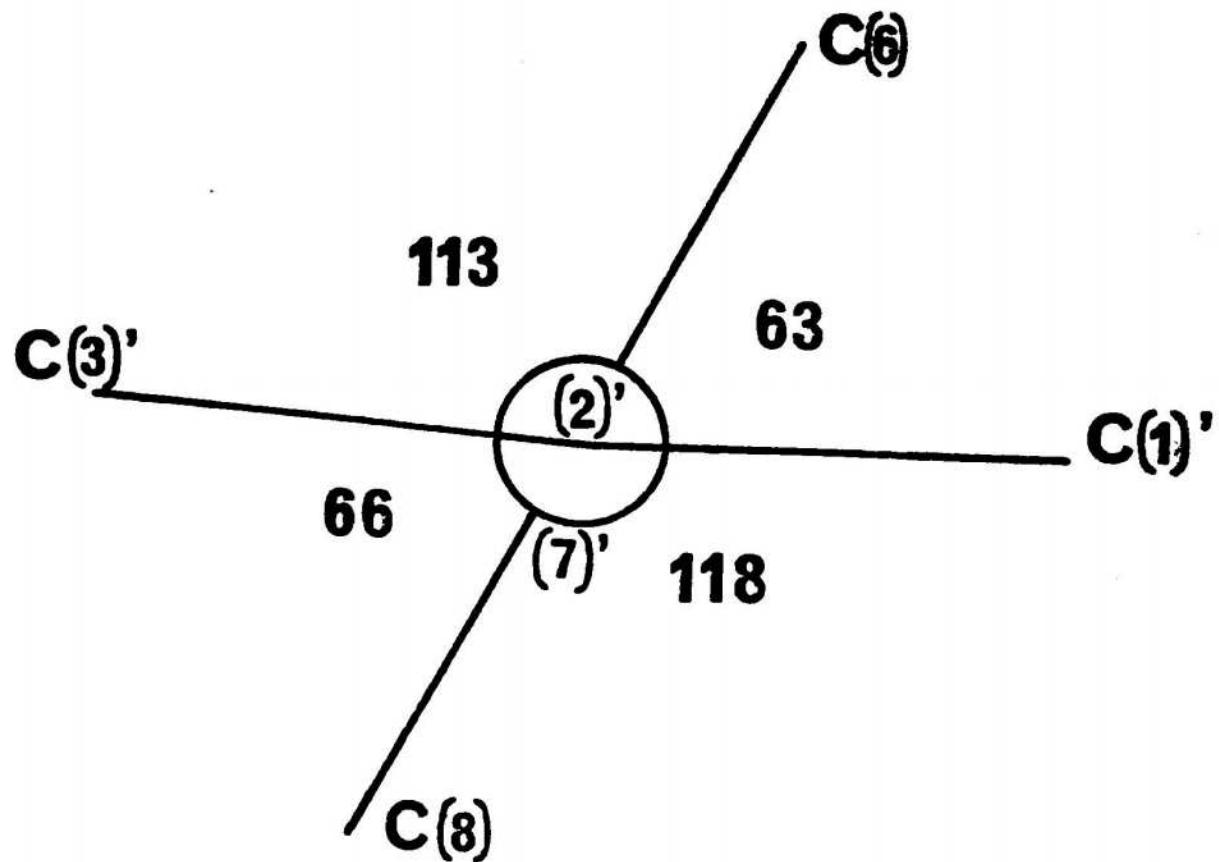


Fig. 1



$C(2)' \rightarrow C(7)'$

Fig. 2

La structure du composé 66 a été déterminée par la méthode de la "multisolution" [73]. Le programme MULTAN a été utilisé et la structure est apparue sur la première synthèse de Fourier.

Les coordonnées et les facteurs de température anisotropes des atomes de carbone et azote ont été affinés par la méthode des moindres carrés avec les facteurs de structures observés. La fonction minimisée était  $\Sigma W(|F_O| - |F_C|)$  avec  $W=1/\sigma^2(F)$  et où  $\sigma^2(F)$  représente la variance associée au facteur de structure F. Les atomes d'hydrogène ont été localisés dans une série différence et introduits dans l'affinement en position théorique ( $C-H=1.00\text{\AA}$ ) à l'exception de ceux liés à l'azote amino du composé 66 dont les coordonnées ont été affinées. Le facteur de température de ces atomes d'hydrogène était celui du carbone porteur. Les facteurs de diffusion atomique ont été extraits de la référence [77] pour les atomes de carbone et d'azote et de la référence [78] pour les atomes d'hydrogène.

Les facteurs résiduels finaux  $R = \frac{\sum |F_O - F_C|}{|F_O|}$  sont respectivement de 6,8% et de 6,2% pour les structures de 66 et de 89.

#### 4.2.3. Description des produits 66 et 89

##### 4.2.3.1. Produit 66

La figure 1 représente la molécule vue en perspective et donne la numérotation des atomes. Les longueurs de liaisons et les angles de valence sont donnés dans le tableau IX. Les distances aux principaux plans moyens, calculés par la méthode des moindres carrés, sont reportées dans le tableau X.

L'identification des atomes d'azote, basée sur des considérations chimiques, est confirmée par les courtes longueurs de liaisons (C-N) observées et la localisation des atomes d'hydrogène dans la série différence. La

C(1)-N(2)	1.294 (5)	C(8)-C(9)	1.404 (5)
C(1)-C(9)	1.424 (4)	C(9)-C(10)	1.402 (4)
N(2)-C(3)	1.364 (5)	C(11)-N(12)	1.139 (5)
C(3)-C(4)	1.374 (5)	C(1')-C(2')	1.384 (5)
C(4)-C(10)	1.395 (4)	C(1')-C(6')	1.414 (6)
C(5)-C(A)	1.361 (5)	C(1')-N(7')	1.371 (5)
C(5)-C(10)	1.423 (4)	C(2')-C(3')	1.404 (5)
C(6)-C(7)	1.417 (4)	C(3')-C(4')	1.368 (6)
C(6)-C(11)	1.445 (4)	C(4')-C(5')	1.348 (7)
C(7)-C(A')	1.383 (4)	C(5')-C(A')	1.382 (6)
C(7)-C(2')	1.484 (4)	N(7')-H(NA')	0.95 (3)
		N(7')-H(NB')	1.19 (3)

N(2)-C(1)-C(9)	124.1	C(4)-C(10)-C(5)	122.9
C(1)-N(2)-C(3)	114.8	C(4)-C(10)-C(9)	119.0
N(2)-C(3)-C(4)	123.9	C(5)-C(10)-C(9)	118.0
C(3)-C(4)-C(10)	118.6	C(A)-C(11)-N(12)	174.2
C(6)-C(5)-C(10)	110.9	C(2')-C(1')-C(6')	119.5
C(5)-C(A)-C(7)	123.0	C(2')-C(1')-N(7')	120.6
C(5)-C(4)-C(11)	117.7	C(A')-C(1')-N(7')	119.9
C(7)-C(6)-C(11)	119.2	C(7)-C(2')-C(1')	121.5
C(6)-C(7)-C(A)	117.0	C(7)-C(2')-C(3')	118.6
C(6)-C(7)-C(2')	121.1	C(1')-C(2')-C(3')	119.8
C(8)-C(7)-C(2')	121.9	C(2')-C(3')-C(4')	119.7
C(7)-C(A)-C(9)	121.4	C(3')-C(4')-C(5')	120.9
C(1)-C(9)-C(A)	122.9	C(4')-C(5')-C(6')	121.3
C(1)-C(9)-C(10)	114.4	C(1')-C(A')-C(5')	118.9
C(8)-C(9)-C(10)	120.7	C(1')-N(7')-H(NA')	113
		C(1')-N(7')-H(NB')	120
		H(NA')-N(7')-H(NB')	111

TABLEAU IX

Plane A 0.8641 X -0.4965 Y -0.0826 Z -3.6241 = 0  
Plane B 0.8729 X -0.4827 Y -0.0713 Z -3.8003 = 0  
Plane (A+B) 0.8682 X -0.4902 Y -0.0768 Z -3.7117 = 0  
Plane C -0.8129 X -0.5581 Y -0.1662 Z +6.3171 = 0

Atoms	Plane A	Plane B	Plane (A+B)
C(1)	-0.004(3)	-0.032(3)	-0.015(3)
N(2)	-0.007(3)	-0.024(3)	-0.014(3)
C(3)	0.008(4)	0.018(4)	0.015(4)
C(4)	0.009(3)	0.035(3)	0.023(3)
C(5)	-0.022(3)	0.006(3)	-0.008(3)
C(6)	-0.021(3)	-0.006(3)	-0.014(3)
C(7)	0.015(3)	0.002(3)	0.008(3)
C(8)	0.027(3)	0.000(3)	0.014(3)
C(9)	0.015(3)	0.001(3)	0.009(3)
C(10)	-0.018(3)	-0.004(3)	-0.010(3)
C(11)	0.034(3)	0.065(3)	0.047(3)
N(12)	0.125(3)	0.169(3)	0.145(3)
C(2')	0.059(3)	0.033(3)	0.046(3)
C(1')	-0.974(3)	-0.997(3)	-0.986(3)

Plane C	C(1') 0.002(3)
	C(2') 0.003(3)
	C(3') 0.001(4)
	C(4') 0.007(4)
	C(5') -0.012(5)
	C(6') 0.005(4)
	N(7') -0.016(3)
	H(NA') 0.33(3)
	H(NB') 0.36(3)

TABLEAU X

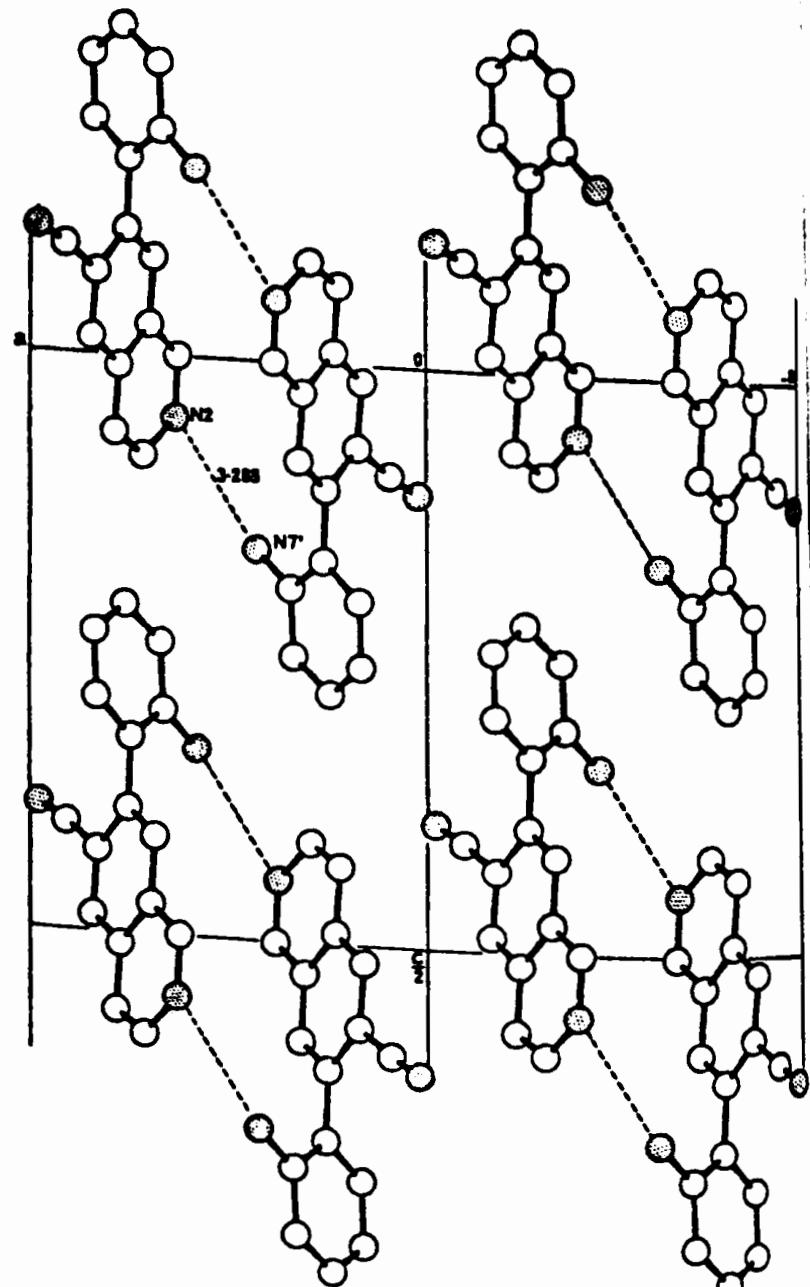


Fig. 3

N(1)-C(2)	1.479 (4)	N(1')-C(2')	1.475 (4)
N(1)-C(3)	1.392 (5)	N(1')-C(3')	1.450 (4)
C(2)-C(3)	1.552 (4)	N(1')-C(10')	1.446 (5)
C(3)-C(9)	1.494 (4)	C(2')-C(3')	1.492 (5)
C(3)-C(4')	1.507 (4)	C(3')-C(4')	1.484 (5)
C(3)-C(8')	1.567 (4)	C(4')-C(9')	1.343 (6)
C(4)-C(5)	1.377 (5)	C(5')-C(6')	1.350 (5)
C(4)-C(9)	1.381 (5)	C(5')-C(9')	1.462 (5)
C(5)-C(4)	1.375 (7)	C(6')-C(11')	1.444 (5)
C(6)-C(7)	1.384 (7)	C(8')-C(9')	1.488 (5)
C(7)-C(8)	1.382 (5)	C(11')-N(12')	1.131 (5)
C(8)-C(9)	1.391 (5)		

C(2)-N(1)-C(3)	107.2 (3)	C(2')-N(1')-C(9')	109.4 (3)
N(1)-C(2)-C(3)	105.4 (2)	C(2')-N(1')-C(10')	109.1 (3)
C(2)-C(3)-C(9)	101.9 (2)	C(8')-N(1')-C(10')	112.9 (3)
C(2)-C(3)-C(4')	111.4 (3)	N(1')-C(2')-C(3')	113.1 (3)
C(2)-C(3)-C(8')	114.6 (2)	C(2')-C(3')-C(4')	113.3 (3)
C(9)-C(3)-C(4')	116.2 (3)	C(3')-C(4')-C(9')	119.1 (3)
C(9)-C(3)-C(9')	115.8 (2)	C(4')-C(5')-C(9')	108.1 (3)
C(6')-C(3)-C(8')	40.4 (2)	C(3)-C(4')-C(5')	113.9 (3)
C(5)-C(4)-C(9)	118.8 (3)	C(3)-C(4')-C(11')	121.3 (3)
C(4)-C(5)-C(6)	120.0 (4)	C(5')-C(6')-C(11')	124.4 (3)
C(5)-C(6)-C(7)	121.2 (4)	C(3)-C(2')-N(1')	117.7 (3)
C(6)-C(7)-C(8)	117.9 (4)	C(3)-C(2')-C(9')	104.6 (3)
N(1)-C(9)-C(7)	127.6 (3)	N(1')-C(2')-C(9')	112.3 (3)
N(1)-C(8)-C(9)	111.4 (3)	C(4')-C(9')-C(5')	127.4 (3)
C(7)-C(8)-C(9)	121.0 (2)	C(4')-C(9')-C(9')	124.6 (2)
C(3)-C(9)-C(4)	129.8 (2)	C(5')-C(9')-C(8')	107.3 (3)
C(3)-C(9)-C(8)	109.4 (3)	C(6')-C(11')-N(12')	177.8 (4)
C(4)-C(9)-C(8)	120.2 (2)		

TABLEAU XI

$$\begin{aligned}
 \text{Plane } A & \quad 0.6706X - 0.3660Y + 0.6453Z - 8.9130 = 0 \\
 \text{Plane } C' & \quad -0.0326X + 0.5903Y + 0.8065Z - 7.6021 = 0 \\
 \text{Plane } D' & \quad 0.2740X + 0.6696Y + 0.6903Z - 7.9679 = 0
 \end{aligned}$$

Plane A (mean e.s.d. 0.004 Å except for the H atoms)

C(4)* -0.008	N(1) -0.039	C(6) 1.037
C(5)* 0.015	C(2) 0.276	C(8) -1.289
C(6)* -0.005	C(3) -0.004	C(10') -3.042
C(7)* -0.010	H(N1) 0.63	
C(8)* 0.010	H(2A) -0.31	
C(9)* -0.002	H(2B) 1.23	

Plane C' (mean e.s.d. 0.003 Å)

C(3)* 0.010	C(8') -0.402	C(2) 1.413
C(6)* -0.021	C(11') 0.063	N(1') 0.112
C(5)* 0.024	N(12') 0.127	C(4') 0.423
C(9)* -0.012	H(5') 0.073	

Plane D' (mean e.s.d. 0.003 Å)

C(8')* 0.003	N(1') 0.439	C(3) 0.817
C(9')* -0.007	C(2') -0.281	C(6) 0.602
C(4')* 0.008	C(10') 0.223	C(5) 0.196
C(3')* -0.004	H(4') 0.03	C(2) 2.327
	H(8') -0.94	

TABLEAU XII

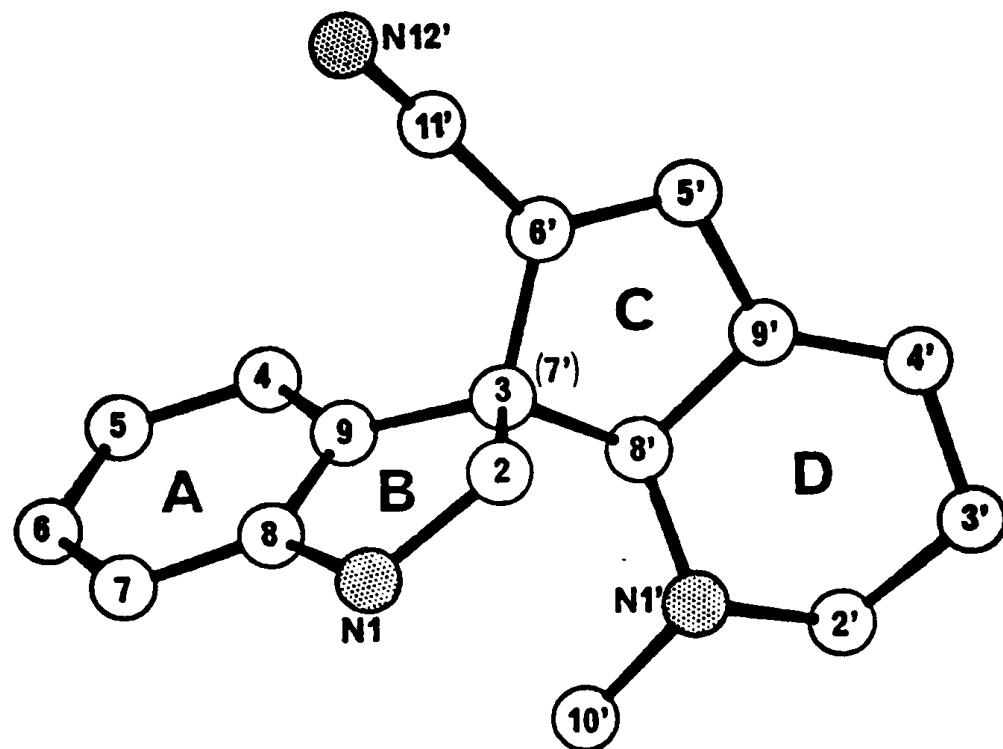


Fig. 4

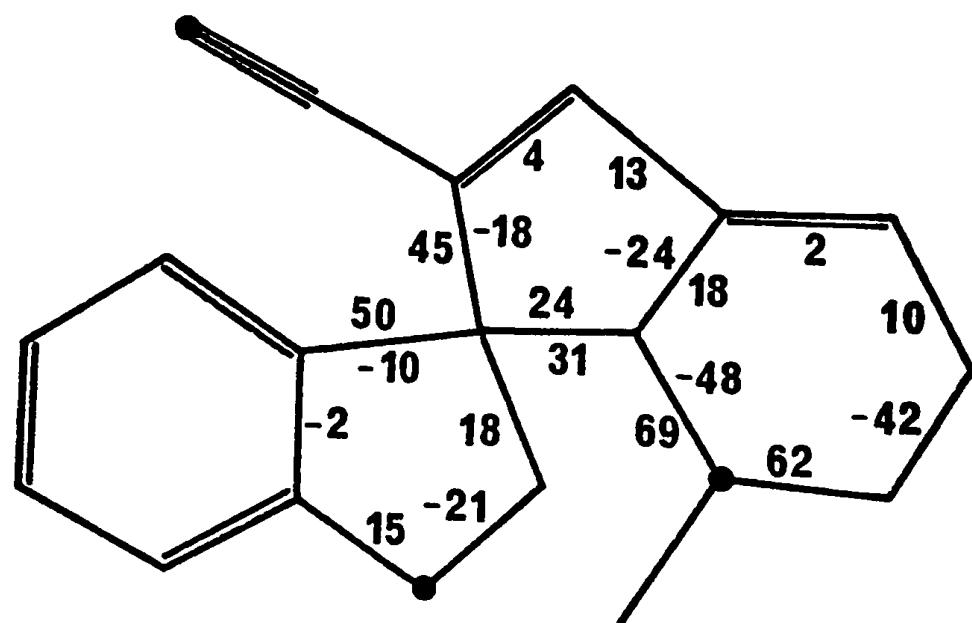


Fig. 5

projection de Newman le long de la liaison C(2')-C(7) donne l'orientation relative des deux systèmes aromatiques, amino-phényle et isoquinoléine. Le noyau isoquinoléine n'est pas parfaitement plan (Tableau X) ; plusieurs atomes s'éloignent du meilleur plan moyen. On observe une légère pliure le long de la liaison C(9)-C(10). L'angle entre les plans moyens des cycles A et B est de 1,10°. La figure 3 représente la projection xoz de la maille cristalline. Les molécules forment des dimères centrosymétriques dont la cohésion est assurée par deux liaisons hydrogène entre l'atome d'azote N(7') du groupe amino et l'atome d'azote N(2) du groupement isoquinoléine. La distance N(7')-N(2) est de 3,28Å. L'angle N(7')H...N(2) est de 162°.

#### 4.2.3.2. Produit 89

La figure 4 représente le molécule vue en perspective et donne la numérotation des atomes. Le composé 89 est constitué de deux unités structurales : une partie dihydro-indole et une partie pyridine liées au niveau du carbone spiro C(3). Les longueurs de liaison et les angles de valence sont rassemblés dans le tableau XI. Les distances des atomes aux principaux plans moyens sont dans le tableau XII. Sur la figure 5, nous avons reporté les principaux angles de torsion endocycliques qui précisent les conformations adoptées par les différents cycles. Les deux cycles à cinq chainons B et C adoptent une conformation proche de la forme enveloppe, comme l'indique la valeur des angles de pseudo-rotation [79] :

$\Delta = 20^\circ$  pour le cycle B : enveloppe Cs(2)

$\Delta = 23^\circ$  pour le cycle C : enveloppe Cs(8).

Les valeurs faibles des angles de torsion maximum,  $\varphi=21^\circ$  (B) et  $26^\circ$  (C), nous précisent que ces cycles sont très aplatis.

Le cycle D est dans une conformation demi-chaise parfaite. Les angles de torsion observés sont directement

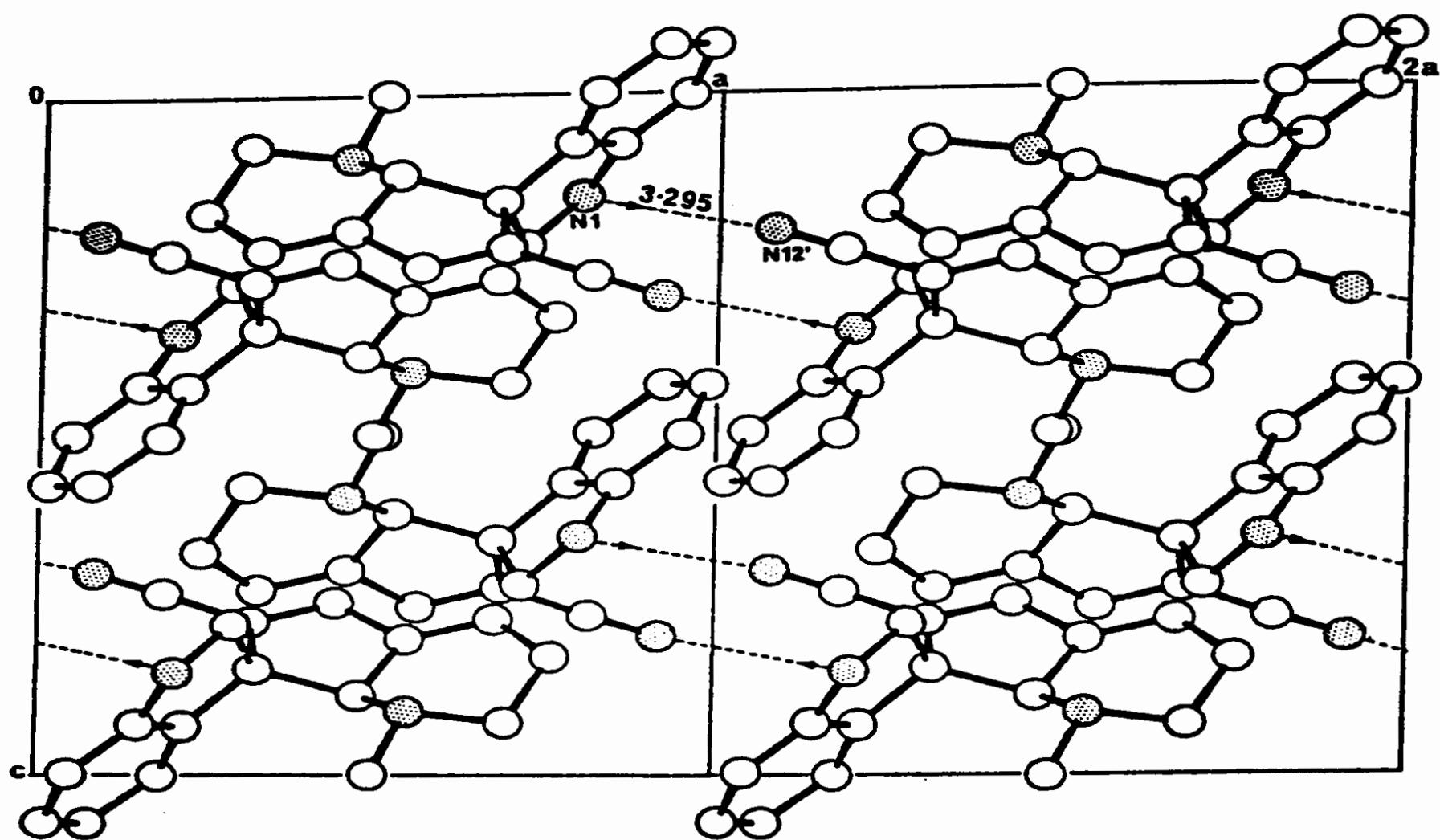
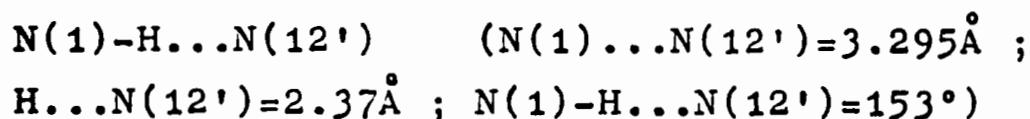


Fig. 6.

comparables à ceux calculés par BUCOURT et HAINAUT pour un cyclohexène non substitué [80]. Le groupement C(10') H<sub>3</sub> est équatorial. Les quatre atomes C(3'), C(4'), C(9') et C(8') sont parfaitement coplanaires, tandis que les atomes C(9'), C(5'), C(6') et C(7') dévient légèrement de leur plan moyen dont C(11') et N(12') s'écartent complètement. L'angle entre ces deux plans des doubles liaisons est de 19°.

La figure 6 montre la disposition des molécules à l'intérieur de la maille. L'azote de la fonction nitrile forme, en tant qu'accepteur, une liaison hydrogène intermoléculaire avec l'hydrogène de l'azote dihydro-indolique d'une molécule voisine.



#### 4.3. STRUCTURE DE LA BONAFOUSINE

La bonafousine est un nouvel alcaloïde bis-indolique extrait des feuilles de Bonafousia tetrastachya [66], dont l'analyse centésimale répond à la formule brute C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

La molécule comporte une partie ibogane phénolique et une autre partie dont la structure a été révélée par la présente étude aux rayons X. Le produit ne fournissant pas de beaux cristaux, c'est la structure cristalline du dichlorhydrate qui a été déterminée.

##### 4.3.1. Partie expérimentale

Le dichlorhydrate de bonafousine trihydraté a cristallisé d'une solution aqueuse. Les cristaux appartiennent au système monoclinique, groupe d'espace P2<sub>1</sub>. Les paramètres de la maille élémentaire sont :

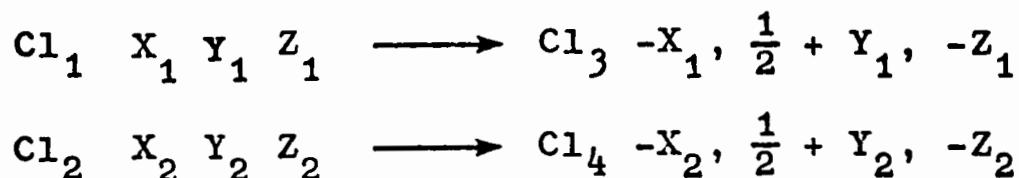
$a = 7.840\text{\AA}$	$z = 2$
$b = 13.324\text{\AA}$	$D_m = 1,35$
$c = 16.760\text{\AA}$	$DC = 1,31\text{g/cm}^3$
$\beta = 91,9^\circ$	

1380 réflexions, dont l'intensité était supérieure au fond continu ( $I > 3\sigma(I)$ ) [67] ont été conservées par la résolution et l'affinement de la structure.

#### 4.3.2. Résolution et affinement de la structure

La fonction de Patterson est une fonction tridimensionnelle qui peut être calculée à partir des seules intensités mesurées, sans connaissance préalable des phases et qui représente, rapportée à l'origine, toutes les distances inter-atomiques. La présence dans le cristal de deux atomes  $i$  et  $j$ ,  $x_i, y_i, z_i$  et  $x_j, y_j, z_j$  se traduira dans la fonction de Patterson par deux pics de coordonnées  $x_i-x_j, y_i-y_j, z_i-z_j$  et  $x_j-x_i, y_j-y_i, z_j-z_i$ . La hauteur de ces pics dans la fonction de Patterson est proportionnelle au produit  $z_i z_j$ , où  $z_i$  et  $z_j$  représentent respectivement le nombre d'électrons des atomes  $i$  et  $j$ . Dans le cas du dichlorhydrate de bonafou-sine, les pics Cl-Cl ( $17 \times 17 = 289$ ) sont nettement plus intenses que les pics Cl-C ( $17 \times 6 = 102$ ) ou CC ( $6 \times 6 = 36$ ).

Il y a dans la maille cristalline quatre atomes de chlore reliés deux à deux par l'élément de symétrie (axe binaire hélicoïdal, voir figure 7) ; les coordonnées de ces quatre atomes sont reliés de la manière suivante :



En recherchant tous les vecteurs atome-atome, on construit la fonction de Patterson théorique qui, dans ce cas, se réduit à quatre pics (et leurs symétriques, dont les

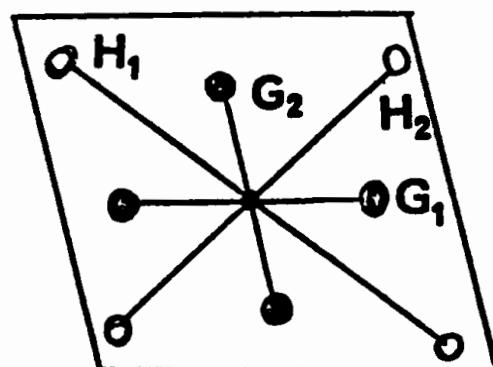
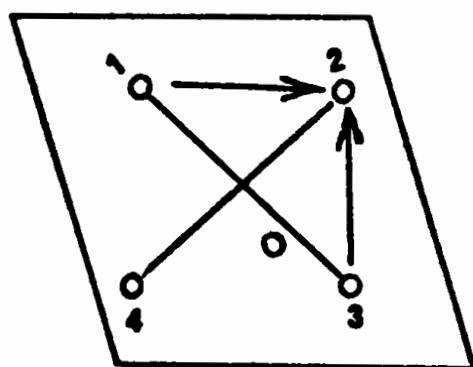


Fig. 7

Pic				Hauteur
1	0.000	0.000	0.000	2098
2	0.019	0.000	0.028	399
3	0.064	0.000	0.866	222
4	0.203	0.500	0.205	213
5	0.968	0.000	0.566	212
6	0.000	0.500	0.000	202
7	0.5415	0.000	0.762	187
8	0.349	0.500	0.561	185
9	0.928	0.000	0.703	167
10	0.764	0.500	0.734	164
11	0.263	0.500	0.528	152
12	0.118	0.500	0.829	151
13	0.277	0.500	0.813	151
14	0.910	0.785	0.842	147
15	0.817	0.500	0.669	146
16	0.174	0.462	0.788	143
17	0.871	0.500	1.318	142
18	0.296	0.500	0.486	138
19	0.637	0.500	0.998	131
20	0.934	0.500	0.624	130

TABLEAU XIV

coordonnées sont :

			U	V	W
$G_1$	$Cl_1-Cl_2$	$Cl_3-Cl_4$	$x_1-x_2$	$y_1-y_2$	$z_1-z_2$
$G_2$	$Cl_1-Cl_4$	$Cl_2-Cl_3$	$x_1+x_2$	$y_1-y_2+\frac{1}{2}$	$z_1+z_2$
$H_1$	$Cl_1-Cl_3$		$2x_1$	$\frac{1}{2}$	$2z_1$
$H_2$	$Cl_2-Cl_4$		$2x_2$	$\frac{1}{2}$	$2z_2$

TABLEAU XIII

Les deux pics  $G_1$  et  $G_2$  sont des pics en position générale et de hauteur 2 (unité arbitraire) par suite de la multiplicité ( $Cl_1-Cl_2+Cl_3-Cl_4$ ). Les  $H_1$  et  $H_2$  sont des pics dits de "Harker" qui sont en position spéciale  $Y=\frac{1}{2}$  et de hauteur 1.

La fonction de Patterson ponctualisée a été calculée : la ponctualisation est un artifice mathématique permettant de séparer les pics en les rendant plus pointus. La liste des vingt premiers pics de cette fonction de Patterson est donnée dans le tableau XIV.

Le pic 1, pic à l'origine, représente la superposition des vecteurs de tous les atomes avec eux-mêmes (atome i  $\rightarrow$  atome i). Les pics 2 et 3 sont le résultat de la superposition de nombreux vecteurs C-C parallèles. L'examen de cette liste suggère une disposition particulière des deux atomes de chlore dans l'unité asymétrique : la différence  $y_1-y_2$  est égale à 0.

Pour déterminer les coordonnées, il suffit de trouver dans la fonction de Patterson la combinaison des quatre pics dont les coordonnées seront liées par les relations données dans le tableau XIII. De la combinaison suivante :

Pics théorique (XIII) observé (XIV)		coordonnées		
		U	V	W
$G_1$	7	0,541	0,000	0,762
$G_2$	8	0,349	0,500	0,561
$H_1$	4	0,203	0,500	0,205
$H_2$	17	0,871	0,500	1,318

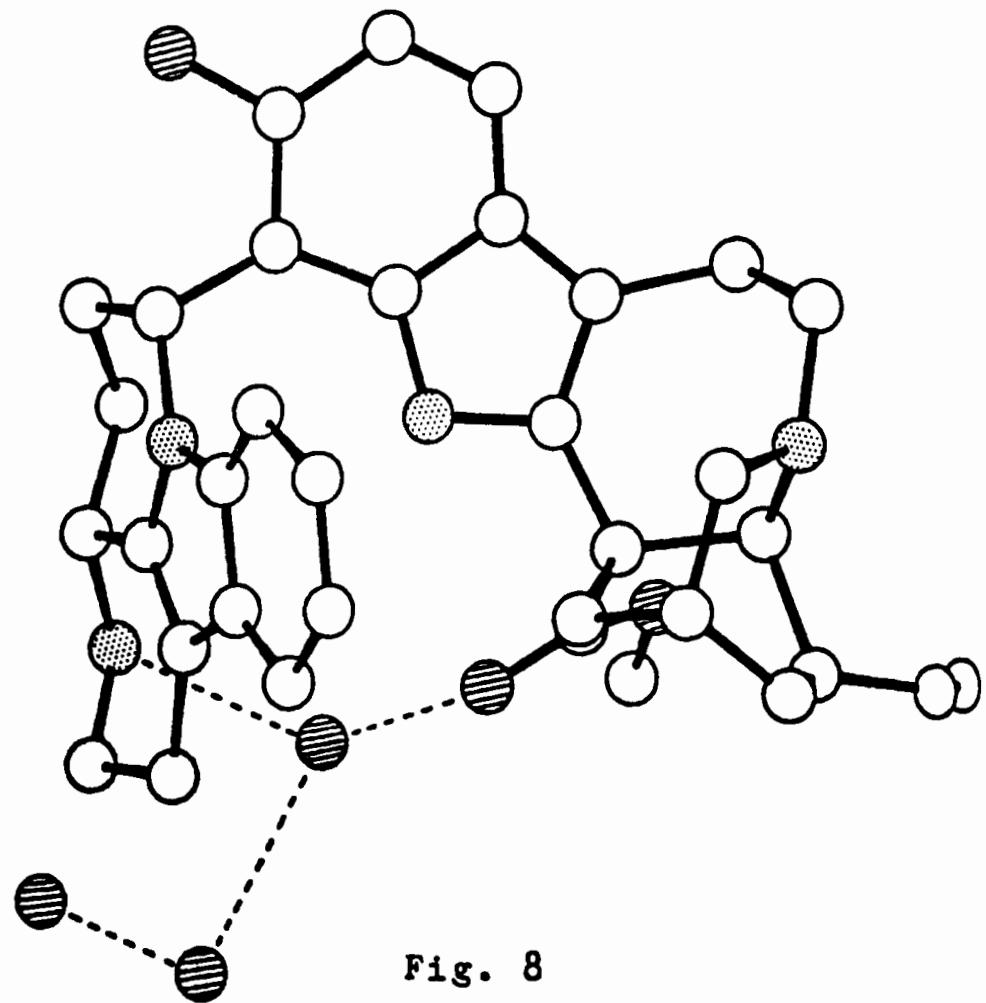


Fig. 8

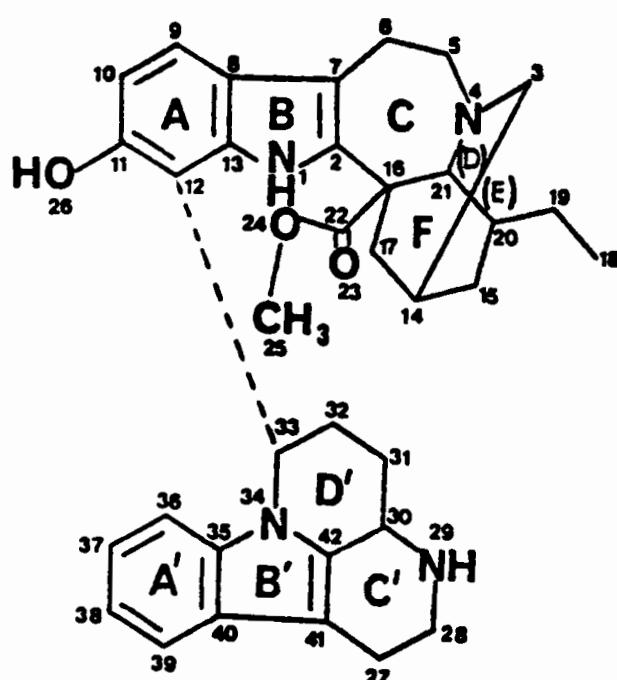


Fig. 9

PLAN II (A'+B')

PLAN I (A+B)

Equations

C(27)	- 0.017 Å	N(1)	- 0.043 Å
C(28)	0.252	C(2)	- 0.012
N(29)	- 0.454	C(3)	- 2.550
C(30)	0.032	N(4)	1.477
C(31)	- 0.750	C(5)	1.144
C(32)	- 0.031	C(6)	- 0.009
C(33)	- 0.230	C(7)	- 0.011
N(34)	- 0.014	C(8)	0.004
C(35)	0.019	C(9)	0.013
C(36)	0.025	C(10)	- 0.021
C(37)	- 0.014	C(11)	0.007
C(38)	- 0.006	C(12)	- 0.025
C(39)	0.004	C(13)	0.041
C(40)	- 0.008	C(14)	- 2.391
C(41)	0.012	C(15)	1.973
C(42)	- 0.002	C(16)	0.027
		C(17)	1.261
		C(18)	- 1.326
		C(19)	0.124
		C(20)	0.515
		C(21)	0.249
		C(22)	- 1.313
		O(23)	- 1.441
		O(24)	- 2.239
		C(25)	- 3.498

TABLEAU XVII

on déduit aisément les coordonnées des deux atomes de chlore :

	X	Y	Z
Cl <sub>1</sub>	0,096	0,000	0,100
Cl <sub>2</sub>	0,445	0,000	0,662

En fait, il existe plusieurs solutions possibles ; la plus probable, parce qu'elle fait intervenir les pics les plus intenses, étant celle que nous venons d'indiquer.

Nous avons alors utilisé la méthode de l'atome lourd qui consiste à calculer à partir des coordonnées de deux atomes de chlore les phases approximatives pour chacune des réflexions (page 46), ces phases étant utilisées pour calculer une densité électronique. Dans cette densité électronique, on repère quelques pics qui, considérés comme des atomes de carbone, seront introduits dans le calcul d'une nouvelle densité électronique. Cette méthode itérative nous a permis de localiser progressivement, bien qu'avec difficulté, tous les atomes de la molécule et les trois molécules d'eau de cristallisation.

Les coordonnées et les facteurs de température ont été ensuite affinés par la méthode des moindres carrés. Les facteurs de température sont anisotropes pour les atomes de chlore et isotropes pour les atomes de carbone, azote et oxygène. Les atomes d'hydrogène ont été introduits en position théorique (C-H=1.00Å) avec un facteur de température isotrope égal à celui de l'atome de carbone porteur.

#### 4.3.3. Description de la molécule

Il n'a pas été possible de déterminer la configuration absolue de la bonafousine par diffraction des rayons X, en raison de la valeur trop élevée de la figure de mérite (R=11,4%). Cette configuration a été établie d'après les courbes de dichroïsme circulaire de la méthoxy-11 bonafousine [66]. La figure 8 représente une vue en perspective de la molécule dans sa configuration absolue. La structure et la numérotation des atomes sont indiqués dans la figure 9.

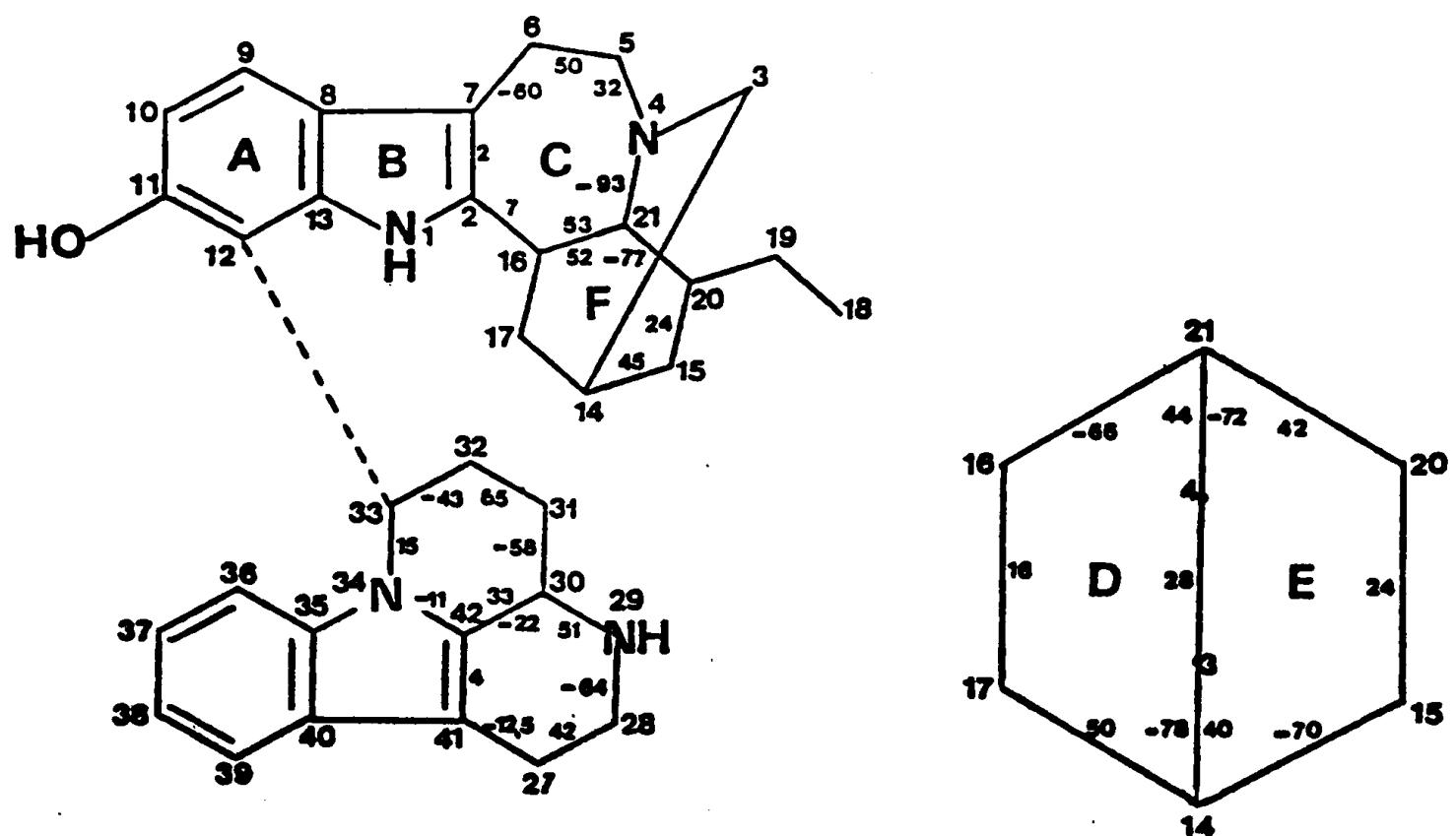
ANGLES DE VALENCE (•)

$c(8) - n(1) - c(15)$	109.6	$c(12) - c(13) - c(8)$	126.7	$c(28) - c(27) - c(41)$	109.7
$n(1) - c(2) - c(16)$	121.	$n(1) - c(13) - c(8)$	105.6	$c(27) - c(28) - n(29)$	112.6
$n(1) - c(8) - c(7)$	105.5	$c(3) - c(14) - c(15)$	111.8	$c(28) - n(29) - c(30)$	111.8
$n(4) - c(3) - c(14)$	110.4	$c(3) - c(14) - c(17)$	101.2	$n(29) - c(30) - c(31)$	116.3
$c(3) - n(4) - c(9)$	120.9	$c(15) - c(14) - c(17)$	109.8	$n(29) - c(30) - c(42)$	107.1
$c(3) - n(4) - c(21)$	108.3	$c(14) - c(15) - c(20)$	110.	$c(31) - c(30) - c(42)$	108.9
$c(5) - n(4) - c(21)$	111.3	$c(17) - c(16) - c(2)$	109.8	$c(30) - c(31) - c(32)$	106.
$n(4) - c(5) - c(6)$	115.	$c(17) - c(16) - c(21)$	104.7	$c(31) - c(32) - c(33)$	111.6
$c(5) - c(6) - c(7)$	116.6	$c(17) - c(16) - c(22)$	111.8	$c(32) - c(33) - c(12)$	109.5
$c(6) - c(7) - c(2)$	122.2	$c(2) - c(16) - c(21)$	112.2	$c(32) - c(33) - n(34)$	114.
$c(6) - c(7) - c(8)$	129.5	$c(2) - c(16) - c(22)$	107.7	$c(12) - c(33) - n(34)$	111.3
$c(2) - c(7) - c(8)$	109.3	$c(21) - c(16) - c(22)$	110.8	$c(33) - n(34) - c(35)$	128.6
$c(7) - c(8) - c(9)$	131.5	$c(16) - c(17) - c(14)$	110.8	$c(33) - n(34) - c(42)$	120.1
$c(7) - c(8) - c(11)$	109.7	$c(18) - c(19) - c(20)$	121.9	$c(33) - n(34) - c(42)$	110.7
$c(9) - c(8) - c(11)$	118.7	$c(19) - c(20) - c(15)$	118.1	$n(34) - c(35) - c(36)$	128.3
$c(8) - c(9) - c(10)$	119.3	$c(19) - c(20) - c(21)$	110.	$n(34) - c(35) - c(40)$	107.2
$c(9) - c(10) - c(11)$	121.5	$c(15) - c(20) - c(21)$	105.6	$n(34) - c(35) - c(40)$	124.2
$c(10) - c(11) - c(12)$	123.6	$c(20) - c(21) - c(16)$	105.8	$c(36) - c(35) - c(40)$	117.
$c(10) - c(11) - c(26)$	118.7	$n(4) - c(21) - c(20)$	103.8	$c(36) - c(37) - c(38)$	119.
$c(12) - c(11) - c(26)$	117.7	$c(16) - c(22) - 0(23)$	119.7	$c(37) - c(38) - c(39)$	123.1
$c(11) - c(12) - c(13)$	109.8	$c(16) - c(22) - 0(23)$	119.7	$c(38) - c(39) - c(40)$	114.7
$c(12) - c(13) - n(1)$	127.	$c(16) - c(22) - c(24)$	111.7	$c(39) - c(40) - c(35)$	121.8
$c(11) - c(12) - c(33)$	118.7	$0(23) - c(22) - 0(26)$	126.1	$c(39) - c(40) - c(41)$	131.6
$c(13) - c(12) - c(33)$	121.3	$c(22) - 0(24) - 0(25)$	116.3	$c(39) - c(40) - c(41)$	131.6
$c(7) - c(2) - c(16)$	133.5				

DISTANCES INTERATOMIQUES

N(1) - C(2)	1.393	C(27) - C(41)	1.531
N(1) - C(13)	1.379	C(27) - C(28)	1.540
C(2) - C(7)	1.403	C(28) - N(29)	1.476
C(2) - C(16)	1.507	N(29) - C(30)	1.494
C(3) - N(4)	1.461	C(30) - C(31)	1.540
C(3) - C(14)	1.489	C(30) - C(42)	1.475
N(4) - C(5)	1.539	C(31) - C(32)	1.523
N(4) - C(21)	1.527	C(32) - C(33)	1.518
C(5) - C(6)	1.482	C(33) - C(12)	1.506
C(6) - C(7)	1.557	C(33) - N(34)	1.448
C(7) - C(8)	1.329	N(34) - C(35)	1.338
C(8) - C(9)	1.372	N(34) - C(42)	1.406
C(9) - C(10)	1.323	C(35) - C(36)	1.322
C(10) - C(11)	1.460	C(35) - C(40)	1.399
C(11) - C(12)	1.393	C(36) - C(37)	1.468
C(11) - O(26)	1.402	C(37) - C(38)	1.412
C(12) - C(13)	1.439	C(38) - C(39)	1.410
C(13) - C(8)	1.400	C(39) - C(40)	1.426
C(14) - C(15)	1.473	C(40) - C(41)	1.435
C(14) - C(17)	1.562	C(41) - C(42)	1.334
C(15) - C(20)	1.543		
C(16) - C(17)	1.565		
C(16) - C(21)	1.587		
C(16) - C(22)	1.555		
C(18) - C(19)	1.534		
C(19) - C(20)	1.505		
C(20) - C(21)	1.600		
C(22) - O(23)	1.198		
C(22) - O(24)	1.281		
O(24) - C(25)	1.456		

TABLEAU XV



Cet alcaloïde est constitué de deux unités :

- ibogane
- hexahydrocanthine

Une telle association est rencontrée ici pour la première fois. Les longueurs de liaisons et les angles de valence sont rassemblés dans les tableaux XV et XVI. Les distances des atomes de chacune des parties de l'alcaloïde aux plans moyens des indoles (plan I=A+B, plan II=A'+B') figurent dans le tableau XVII.

Les principaux angles de torsion, qui traduisent la conformation des différents cycles sont donnés dans la figure 10 :

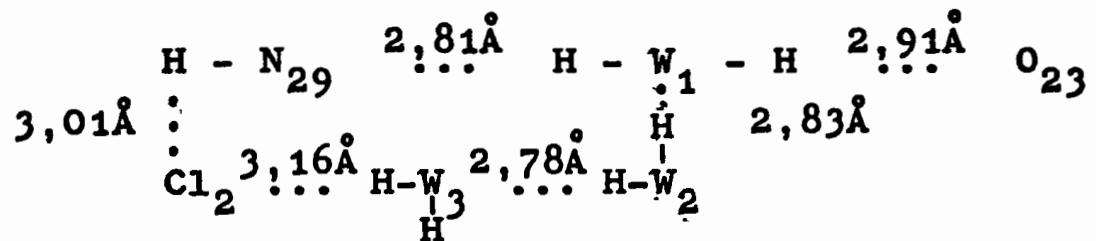
- le cycle C' adopte une conformation demi-chaise ;
- le cycle D', une conformation enveloppe ;
- les cycles D et E, des formes croisées de la conformation bateau ;
- le cycle F, une forme croisée de la conformation bateau.

La figure 11 illustre la disposition des molécules dans la maille projetée suivant l'axe a.

Il existe entre la molécule de l'alcaloïde et les molécules de solvant un réseau très complexe de liaisons (figure 8) qui assurent, en dehors de contacts de Van der Waals, la cohésion du cristal et qu'on peut résumer ainsi :

$C1_1$ (IBOGANE) relié à :	$C1_2$ (HEXAHYDROCANTHINE) relié à :
$N_4$ -H ..... 3,06 $\text{\AA}$	$O_{26}$ -H ..... 3,01 $\text{\AA}$
$W_2$ -H ..... 3,20 $\text{\AA}$	$N_{29}$ -H ..... 3,01 $\text{\AA}$
$W_3$ -H ..... 3,17 $\text{\AA}$	$W_3$ -H ..... 3,16 $\text{\AA}$

La molécule d'eau  $W_1$  forme un pont entre les deux moitiés de l'alcaloïde et est liée à une autre molécule d'eau  $W_2$ , elle-même liée à une troisième molécule  $W_3$ .



## CONCLUSION

---

L'étude de nouvelles méthodes d'accès à des squelettes indoliques apparentés aux alcaloïdes indoliques nous a conduits à mettre en évidence une grande variété de résultats, dont des réarrangements et des réactions de photocyclisations sélectives. Les produits fragmentés, qui possèdent un squelette nouveau de type pyrido-phénanthridine, reflètent bien la spécificité des composés de départ lors des diverses irradiations photochimiques.

Quelques pyrido [a] dihydrocarbazoles et pyrido [a] carbazoles ont été préparés de manière sélective ; à partir de ces derniers, nous avons élaboré deux squelettes pentacycliques nouveaux, analogues de l'éburnane. Un troisième analogue a été également préparé selon une méthode originale décrite et utilisée dans notre laboratoire.

Enfin, l'analyse de la diffraction des rayons X nous a permis d'acquérir des connaissances nouvelles dans un domaine réservé aux seuls cristallographes. Cette démarche apporte à l'ensemble de cet exposé une note originale qui reflète l'intérêt que nous avons porté à l'étude de cette technique. Elle reste un outil très sûr et très efficace, trop peu utilisé par le chimiste traditionnaliste.

## PARTIE EXPERIMENTALE

---

Les points de fusion ont été pris sur banc Kofler et sont corrigés. Les spectres I.R. ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer, type 257 ; les spectres U.V., en solution éthanolique, sur appareil Bausch et Lomb, type "Spectronic 505". Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographes AEI, types MS 9 ou MS 50. Les spectres de R.M.N. ont été réalisés sur appareil Perkin-Elmer R 12 A, avec le tétraméthylsilane comme référence interne.

Les irradiations ont été conduites à l'aide de lampes haute pression Hanau, 100 ou 400W.

Pour la séparation des produits, nous avons utilisé :

- soit la chromatographie sur colonne d'alumine Merck activité I-II ou de silice Mallinckrodt CC4 ;
- soit la chromatographie sur couches épaisses de silice.

Les produits sont élués par des mélanges chloroforméméthanol (de 2 à 6%).

### 1 - ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\gamma$ -pyridyl)-2 acrylate de méthyle 60b

L'obtention des composés 42, 53, 60a a déjà été décrite en détail lors d'un précédent travail [47]. Aussi, rappelons-nous uniquement la technique de préparation dans le cas du composé nouveau 60b.

10g d'indolyl-3 acétate de méthyle sont dissous dans une solution de méthanolate de sodium (3g de sodium dans 200ml de méthanol) dans le méthanol ; 10ml de formyl-4 pyridine dans

10ml de méthanol sont additionnés, goutte à goutte, au milieu réactionnel. Le mélange est porté au reflux et l'avancement de la réaction suivi par chromatographie en couche mince. Après 3h de reflux, 1ml de formyl-4 pyridine est ajouté et on laisse la réaction se poursuivre pendant 15h.

Après concentration sous vide, le mélange réactionnel, refroidi, fournit 6g de cristaux (31% de rendement en produit 60b) qui sont filtrés, lavés par du méthanol glacé et séchés sous vide.

F = 147° (éther).

Analyse : C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

calc. % C 73,36 H 5,07 N 10,07

tr. % 73,26 5,33 9,92.

Masse : M<sup>+</sup> à m/e=278 ; pics fragments à m/e=219 (M<sup>+</sup>-59), 192 (M<sup>+</sup>-186).

U.V. : 219 (log<sub>10</sub>ε=4,64), 267 (4,28), 390 (3,60) nm.

I.R. : 3350 (NH indolique), 1710 (ester conjugué) cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. : .1 singulet de 3 protons à 3,80ppm : -C<sup>0</sup>-OCH<sub>3</sub> ;  
 .1 massif aromatique de 6 protons centré à 7,10ppm : H-3, H-5, H-9, H-10, H-11, H-12 ;  
 .2 doublets confondus de 2 protons centrés à 8,35ppm : H-2 et H-6 (J<sub>H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub></sub>=6,5Hz), J<sub>H<sub>5</sub>-H<sub>6</sub></sub>=6,5Hz) ;  
 .1 singulet élargi à 9ppm : N-H indolique.

## 2 - Irradiation du (β-indolyl)-1 (β-pyridyl)-2 acrylonitrile 42 en présence d'iode

500mg de (β-indolyl)-1 (β-pyridyl)2 acrylonitrile 42 et 85mg d'iode en solution dans 500ml d'alcool à 95° sont irradiés (100W) pendant 16h dans un réacteur de quartz ouvert à l'air libre. La solution est maintenue homogène tout au long de la réaction par agitation magnétique et léger barbotage d'argon.

La réaction terminée, l'iode présent dans le milieu réactionnel est neutralisé par une solution de thiosulfate de sodium ; on concentre sous vide. Après addition de 200ml d'eau, le précipité brun formé est filtré, lavé à l'éthanol froid, puis à l'éther et chromatographié sur une colonne de 16g de silice CC4. Les fractions éluées par du benzène fournissent 105mg de 43, soit 21% de rendement.

Les fractions, éluées par le chloroforme, donnent 250mg de 44, soit 50% de rendement.

Les produits 43 et 44 ont été décrits lors d'un précédent travail [47].

### 3 - Irradiation de 42 en présence d'air

500mg de 42, en solution dans 300ml d'alcool sont irradiés (100W) pendant 20h sous barbotage d'air. Après concentration de la solution sous vide, le pyridocarbazole 44 précipite ; on filtre, lave à l'alcool froid et sèche ; on isole 400mg, soit 80% de rendement.

### 4 - Irradiation de 42 en l'absence d'oxydant

20mg de 42 dans 10ml d'alcool sont irradiés pendant 4h sous barbotage d'argon. On isole essentiellement, après évaporation du solvant, le composé 42 sous sa forme cis, souillé de traces de 44.

### 5 - Irradiation du ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\alpha$ -pyridyl)-2 acrylonitrile 53 en présence d'iode

500mg de ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\alpha$ -pyridyl)-2 acrylonitrile 53 sont irradiés suivant la technique du 2°) précédemment décrite. On chromatographie sur une colonne de silice (20g).

Les fractions éluées par le mélange hexane-benzène (10%) fournissent 15mg de 54 (rendement 3%).

Les fractions, éluées par le mélange chloroforme-benzène (50%), fournissent deux produits que l'on sépare par chromatographie préparative sur plaques de silice alcaline ; on isole :

- 91mg de 56 (rendement 18%) ;
- 127mg de 55.

Les produits 54, 55, 56 ont été décrits lors d'un précédent travail [47].

#### 6 - Irradiation de 53 en présence d'oxygène

700mg de produit 53, en solution dans 300ml d'alcool, sont irradiés (100W) pendant 20h sous barbatoge d'air. Le solvant est chassé sous vide et le résidu est filtré sur une colonne de silice (15g) dans le chloroforme. Les fractions, éluées par le chloroforme, fournissent le composé 54 qui cristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient 250mg de cristaux, soit 36% de rendement.

#### 7 - Irradiation de 53 en l'absence d'oxydant

700mg de produit 53, en solution dans l'alcool (300ml), sont irradiés (100W) sous barbotage d'argon pendant 20h. Le solvant est évaporé à sec et le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle duquel cristallisent 260mg de cristaux, soit 37% de rendement.

#### 8 - Irradiation de 42 en présence d'acétate de cuivre

Le composé 42 (500mg) en solution dans 300ml d'alcool, en présence de 600mg d'acétate cuivrique, est irradié pendant 30h sous barbotage d'air. Le mélange réactionnel est concentré sous vide, additionné de 100ml d'eau, extrait par du chloroforme et lavé par de l'ammoniaque diluée. Le produit brut, préalablement adsorbé sur 2g d'alumine (confection d'une pâte dans le mélange chloroforme-méthanol, 50-50), est filtré sur une colonne d'alumine (5g). Les fractions éluées par l'acétate d'éthyle fournissent 400mg du seul composé 44, soit 80% de rendement.

9 - Irradiation de 42 en présence de chlorure de cobalt II

20mg de produit dans 10ml d'alcool, en présence de 2mg de chlorure de cobalt, sont irradiés (100W) pendant 4h sous barbotage d'argon. L'alcool est chassé sous vide et le résidu repris par du chloroforme, lavé à l'ammoniaque diluée, puis séché. Le produit brut de la réaction contient les produits 52 et 44 en quantités sensiblement égales, à côté d'une très faible quantité de produit de départ sous sa forme cis. Le produit 52 est décrit plus loin.

10 - Irradiation de 53 en présence d'acétate de cuivre

La technique décrite précédemment (8-) est utilisée. Les produits de la réaction sont séparés sur plaques préparatives d'alumine. On isole :

- 54 avec 10% de rendement
- 55 avec 28% de rendement
- 56 avec 5% de rendement.

11 - Irradiation de 53 en présence de chlorure de cobalt II

La même technique que celle décrite au 9- est utilisée. Le produit brut de la réaction contient les produits 55 et 56 en quantités sensiblement égales, en mélange avec le produit de départ sous sa forme cis.

12 - Irradiation des ( $\beta$ -indolyl)-1 ( $\gamma$ -pyridyl)-2 acrylonitrile et acrylate de méthyle 60a et 60b en présence d'iode

200mg de 60a ou 60b, en solution dans 250ml d'alcool, en présence de 40mg d'iode, sont irradiés pendant 16h sous un léger barbotage d'argon. Après réduction de l'iode restant par du thiosulfate de sodium, le milieu réactionnel, concentré sous vide, est additionné de 100ml d'eau ; il est extrait par du chloroforme, puis séché. Le produit de réaction est chromatographié sur couches épaisses de silice alcaline ; on isole les produits de départ 60a ou 60b sous forme trans et cis :

100mg (soit 50% de rendement) ; le produit 62a (40mg, 20% de rendement), d'une part, les produits 62b et 63b, d'autre part, en mélange. Ces deux derniers sont à nouveau séparés sur couches épaisses de silice ; on obtient 40mg de 62b (20%) et 10mg de 63b (5%).

- 62b

F = 235° (méthanol).

Analyse : C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

calc. % C 73,90 H 4,38 N 10,14

tr. % 73,68 4,57 9,76

Masse : M<sup>+</sup> à m/e=276 ; pic fragment à m/e=217 (M<sup>+</sup>-59).

U.V. : 222 (log<sub>10</sub>ε=4,65), 242 (4,59), 294 (4,57), 390 (3,90) nm.

I.R. : 3320 (NH indolique), 1710 (ester conjugué) cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. : .1 singulet de 3 protons à 4,10 ppm : -C<sup>0</sup>-O-CH<sub>3</sub> ;

.1 massif aromatique de 4 protons centré à

7,50 ppm : H-8, H-9, H-10, H-11 ;

.1 doublet de 1 proton centré à 7,75 ppm :

H-4 (J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub>=6,5Hz) ;

.1 singulet à 8,05 ppm de 1 proton : H-5 ;

.1 doublet de 1 proton centré à 8,50 ppm :

H-3 (J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub>=6,5Hz) ;

.1 doublet dédoublé de 1 proton centré à 8,67 ppm :

H-7 (J<sub>H<sub>7</sub>-H<sub>8</sub></sub>=7Hz), (J<sub>H<sub>7</sub>-H<sub>9</sub></sub>=2,5Hz) ;

.1 singulet de 1 proton à 9,75 ppm : H-1.

- 63b

F > 300° (méthanol).

Analyse : C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O

calc. % (1 mole de C 73,36 H 5,07 N 10,07  
méthanol)

tr. % 74,46 5,22 10,29.

U.V. : 214 ( $\log_{10}\epsilon=4,41$ ), 227 (4,41), 235 (4,40),  
 248 (4,28), 256 (4,32), 270 (4,36), 286 (4,00),  
 297 (3,95), 310 (3,85), 332 (3,70), 343 (3,60),  
 3,75 (3,48), 393 (3,30) nm.

13 - Irradiation de 60a et 60b en présence d'oxygène

200mg de 60a ou 60b, en solution dans 250ml d'alcool, sont irradiés (100W) pendant 16h sous barbotage d'air. Le milieu est concentré sous vide et les produits bruts de la réaction sont traités comme suit :

• pour 60a, le produit d'irradiation 62a qui précipite est filtré, lavé à l'alcool froid et séché ; on isole 160mg, soit 80% de rendement.

• pour 60b, le mélange réactionnel est chromatographié sur couche épaisse de silice alcaline ; on obtient 160mg du produit 62b (80% de rendement) et 10mg de 63b (5%).

14 - Irradiation de 60a, 60b en l'absence d'oxydant

400mg de 60a ou 60b, en solution dans 300ml d'alcool, sont irradiés (400W) pendant 1h30 sous barbotage d'argon. Le solvant est chassé sous vide et les produits bruts de la réaction sont chromatographiés sur couches épaisses de silice alcaline. On obtient :

A PARTIR de 60a :

- 66 : 135mg, soit un rendement de 30%.

F = 227° (cristallise dans le DMSO).

Analyse : C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>  
 calc. % C 78,35 H 4,52 N 17,13  
 tr. % 78,54 4,52 17,01.

U.V. : 213 ( $\log_{10}\epsilon=4,43$ ), 231 (4,85), 331 (3,60) nm.

- 61a : 100mg, rendement 23%.

R.M.N.:	Doublet H <sub>2</sub> ,H <sub>6</sub>	Doublet H <sub>3</sub> ,H <sub>5</sub>	Singulet 7
<u>60a</u>	8,70 ppm	8,55	7,70
<u>61a</u>	8,45	7,80	7,45

- 67a : 120mg, 28%.

F = 278° (MeOH).

Analyse :

calc. % C 78,35 H 4,52 N 17,13

tr. % 78,33 4,26 17,38.

U.V. : 213 ( $\log_{10}\epsilon=4,32$ ), 219 (4,30), 242 (4,23),  
294 (4,18), 314 (4,08), 397 (3,30) nm.

- 63a : 8mg, 2%.

F = 294° (méthanol).

Analyse :

calc. % C 78,35 H 4,52 N 17,13

tr. % 78,19 4,40 17,36.

U.V. : 226 ( $\log_{10}\epsilon=4,76$ ), 240 (4,75), 255 (4,66),  
263 (4,66), 280 (4,83), 290 (4,51), 306 (4,34),  
321 (4,28), 390 (3,90).

A PARTIR de 60b :

- 61b : 40mg, soit 10% de rendement.

- 67b : 170mg, 43%.

F = 174° (méthanol).

Analyse : C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

calc. % C 73,36 H 5,07 N 10,07

tr. % 73,23 5,09 10,23.

U.V. : 212 ( $\log_{10}\epsilon=4,54$ ), 230 (4,43), 241 (4,32),  
318 (4,34) nm.

62b et 63b sortent en mélange et sont séparés sur couches épaisses de silice ; les produits sont élués par le mélange chloroforme-méthanol (5%).

- 62b : 40mg, 10%.

- 63b : 66mg, 17%.

15 - Irradiation de 60a et 60b en présence d'acétate de cuivre

500mg de 60a ou 60b, en solution dans l'alcool, sont irradiés suivant la technique du 8-. Les produits bruts de réaction sont chromatographiés sur couche épaisse de silice alcaline ; on isole les produits :

A PARTIR DE 60a :

- 62a : 350mg, soit 70% de rendement.

- 63a : 50mg, soit 10% de rendement.

A PARTIR DE 60b :

- 62b : 350mg, soit 70% de rendement.

- 63b : 50mg, soit 10% de rendement.

16 - Irradiation de 60a en présence de chlorure de cobalt II

Selon la technique du 9-, 20mg de 60a sont irradiés (100W) pendant 6h. Le produit brut de la réaction contient surtout le produit 67a, souillé d'une faible quantité (5%) de produit 66.

17 - Acétylation de 66

- Obtention du dérivé monoacétylé 69 : 20mg de 66 sont dissous dans 1ml du mélange anhydride acétique-pyridine (50-50) ; après 18h de réaction à température ordinaire, la solution est jetée dans 5ml d'ammoniaque diluée, extraite par du chloroforme. On

isole, après traitement habituel, 22mg du composé monoacétylé 69 qui cristallise de l'acétone.

F = 218° (acétone).

Analyse :

calc. %	C 75,24	H 4,56	N 14,63
tr. %	73,34	4,70	13,76.

Masse :  $M^+$  à  $m/e=287$  ; pics de fragmentation à  $m/e=272, 245$ .

U.V. : 213 ( $\log_{10} \epsilon=4,88$ ), 233 (5,26), 344 (3,98) nm.

I.R. : bandes à : 1695 (N-Ac), 2240 (-CN),  
 $3440$  (NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. : .1 singulet de 3 protons à 1,93 ppm :  $\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$  ;  
.1 singulet élargi de 1 proton à 7,05 : NH ;  
.1 massif de 4 protons (aromatiques) entre 7,15 et 7,60 : H-3', H-4', H-5', H-6' ;  
.1 doublet de 1 proton à 7,71 : H-4 ( $J_{\text{H}_4-\text{H}_3}=6,5\text{Hz}$ ) ;  
.1 singulet de 1 proton à 8,05 : H-8 ;  
.1 singulet de 1 proton à 8,32 : H-5  
.1 doublet de 1 proton à 8,70 : H-3 ( $J_{\text{H}_3-\text{H}_4}=6,5\text{Hz}$ ) ;  
.1 singulet de 1 proton à 9,32 : H-1.

. Obtention du dérivé diacétylé 70 : 100mg du produit 66 sont traités par 3ml du mélange anhydride acétique-pyridine (50-50), pendant 96h, à 71°C. Après traitement habituel et purification par chromatographie sur couche épaisse de silice, on obtient 70mg du dérivé diacétylé 70.

F : 173°.

Masse :  $M^+$  à  $m/e=329$  ; pics de fragmentation à  $m/e=287, 245$ .

U.V. : 213 ( $\log_{10} \epsilon=5,20$ ), 230 (5,12), 280 (4,41),  
327 (4,54).

I.R. : bandes à 1700 (N-Ac) et 2230 (-CN)  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. : .1 singulet de 6 protons à 2,09ppm :  $_{2}^{0}(\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3)$  ;  
 .1 singulet élargi de 4 protons à 7,65 :  
 H-3', H-4', H-5', H-6' ;  
 .1 singulet de 1 proton à 7,98 : H-8 ;  
 .1 doublet de 1 proton à 8,02 : H-4 ( $J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 6\text{Hz}$ ) ;  
 .1 doublet de 1 proton à 8,72 (H-3 ( $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 6\text{Hz}$ ) ;  
 .1 singulet de 1 proton à 8,87 : H-5  
 .1 singulet de 1 proton à 9,47 : H-1.

### 18 - Préparation du dérivé acétylé 71

Le produit 63a (18mg) est acétylé de la manière habituelle ; on isole 20mg du composé 71.

F > 300°.

Masse :  $\text{M}^+$  à  $m/e=287$  ; pics de fragmentation à  $m/e=272, 245$ .

U.V. : 208 ( $\log_{10}\epsilon=4,20$ ), 232 (4,45), 272 (4,38),  
 280 (4,40), 381 (3,48), 402 (3,48).

I.R. : bandes à : 1695 (N-Ac) et 3200 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) :

.1 singulet de 3 protons à 2,85ppm :  $-\text{N}-\text{C}^0-\text{CH}_3$ .

### 19 - Hydrolyse du nitrile 43

Une solution de 1,700g de dérivé 43, dans 60ml de potasse glycolique 2N, est mise à reflux pendant 2h. Après addition de 200ml d'eau, le milieu réactionnel est acidifié par de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 6,4. Le précipité d'acide 76 est filtré et séché (1,650g, 88%).

F > 300°.

### 20 - Estérification de l'acide 76

1,600g de l'acide 76 sont traités à chaud par une solution de 3ml d'acide sulfurique dans 200ml de méthanol. Après un reflux de 15h, l'ester 77 précipite dans le milieu réac-

tionnel. On filtre, lave par du méthanol froid et sèche. On obtient 1,650g d'ester 77 (93%).

F = 178°.

## 21 - Hydrogénéation du composé 77

200mg du composé 77, en solution dans 50ml d'un mélange méthanol-acide acétique (10%) sont hydrogénés pendant 5h30, en présence de 30mg d'oxyde de platine. Après élimination du catalyseur par filtration sur célite, la solution est concentrée, neutralisée par de l'ammoniaque, puis extraite par du chloroforme. Le résidu, après recristallisation dans un mélange méthanol-chloroforme (50-50) fournit 135mg de 78 (66% de rendement).

F = 206°.

## 22 - Obtention de l'oxo-12 carbométhoxy-6 tétrahydro(13H,1H,2H,3H) indolo[3,2,1-i,j] pyrido[1,2,3-d,e] quinoxaline 73

A une solution de 500mg de 78 dans 80ml de THF, en présence d'éponge à proton\*, est ajouté 0,3ml de bromoacétate d'éthyle. La réaction est menée sous argon et à température de reflux du THF, pendant 96h. Le solvant et le réactif sont chassés sous vide. Le résidu est repris dans l'acétone et le produit 73 cristallise ; on isole 220mg, soit 40% de rendement.

F = 248° (acétone).

Analyse : C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 calc. % C 71,24 H 5,03 N 8,75  
 tr. % 70,01 5,09 8,24.

U.V. : 213 ( $\log_{10}\epsilon=4,57$ ), 238 (4,58), 269 (4,45),  
 289 (4,17), 298 (4,16), 330 (4,07), 351 (4,07) nm.

-----  
 \* N,N-diméthyl diamino-1,8 naphtalène.

23 - Préparation du composé 52

A 1g de 42, en solution dans un mélange de tétrahydrofurane et de méthanol (50-1), on ajoute du borohydrure de sodium en excès et on porte au reflux pendant 23h, en additionnant de temps en temps du borohydrure. La réaction terminée, on concentre le milieu réactionnel, puis extrait par du chloroforme ; le composé brut obtenu, en solution chloroformique, est filtré sur une colonne de 20g de silice. Les fractions éluées par du chloroforme ne contiennent que des impuretés éliminées ; les fractions éluées par le mélange chloroforme-méthanol (2%) fournissent le produit 52, avec un rendement de 85%.

F = 153° (acétone).

Analyse : C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>  
 calc. % C 77,70 5,29 N 16,99  
 tr. % 76,85 5,51 16,23.

U.V. : 218 ( $\log_{10} = 4,63$ ), 263 (3,95), 268 (3,98),  
 278 (3,92), 289 (3,84) nm.

R.M.N. : .1 doublet de 2 protons à 3,20 ppm : H-7

( $J_{H_7-H_8} = 7,5$  Hz) ;

.1 triplet de 1 proton à 4,28 : H-8 ( $J_{H_8-H_7} = 7,5$  Hz) ;

.1 doublet de 1 proton à 6,95 : H-14 ( $J_{H_{14}-H_{13}} = 2,5$  Hz) ;

.1 massif de 6 protons entre 7 et 7,70

(massif aromatique) H-4, H-5, H-9, H-10, H-11, H-12 ;

.1 singulet élargi à 8,31 : H-2 ;

.1 doublet dédoublé à 8,49 : H-6

( $J_{H_6-H_5} = 4,5$  Hz ;  $J_{H_6-H_4} = 1,5$  Hz) ;

.1 singulet élargi à 9,50 (NH indolique).

24 - Préparation de 79 : saponification et décarboxylation de 52

Une solution de 2g de 52 dans 10ml de potasse glycolique 2N est portée à reflux (180°C) pendant 2h. Le mélange est alors noyé dans 100ml d'eau, puis extrait par du chloroforme ; on isole 370mg de produit secondaire qui correspond à l'élimina-

tion d'acide cyanhydrique\*. La phase aqueuse est maintenant neutralisée par de l'acide chlorhydrique et extrait par du n-butanol. Le résidu est repris par 40ml de glycol contenant 4g de chlorure de potassium. Le mélange est porté à reflux pendant 1h ; on refroidit et jette dans 200ml d'eau. La solution est alcalinisée par l'ammoniaque, puis extraite par du chloroforme. Après traitement habituel, le résidu obtenu en solution chloroformique est filtré sur une colonne de silice (40g). Les fractions, éluées par du chloroforme, donnent le produit 79 (1,56g) avec 78% de rendement.

F = 101° (acétone).

Analyse : C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>

calc. % C 81,05 H 6,35 N 12,60

tr. % 80,86 6,39 12,51.

U.V. : 213 ( $\log_{10} \epsilon = 4,59$ ), 223 (4,73), 264 (4,05),  
270 (4,05), 282 (4,00), 291 (3,91) nm.

R.M.N. : 1 singulet élargi de 4 protons à 3,02ppm :

H-7 et H-8 ;

.1 doublet de 1 proton à 6,83 : H-14 ( $J_{H_{14}-H_{13}} = 3\text{Hz}$ ) ;

.1 massif de 6 protons entre 6,95 et

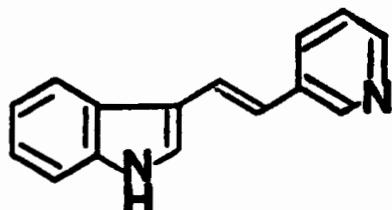
7,75 : H-4, H-5, H-9, H-10, H-11, H-12,

(massif aromatique) ;

.1 multiplet de 2 protons à 8,50 : H-2 et H-6 ;

.1 singulet élargi de 1 proton à 9,35 :

NH indolique.



\* Produit d'élimination

Composé en tous points semblable au produit décrit par V. SNIECKUS et coll. [44].

25 - Préparation de l'hexahydro(1H,2H,3H,4H,5H,6H)pyrido[2,3-a] carbazole 81

360mg de 79, en solution dans 10ml de méthanol chlorhydrique 2,5N, sont hydrogénés en présence de 10mg d'oxyde de platine pendant 24h. Après filtration, on alcalinise par de l'ammoniaque, puis extrait par du chloroforme. Le traitement habituel conduit à un produit brut de réaction que l'on filtre sur une colonne de 8g de silice dans le chloroforme. Les fractions éluées par le chloroforme donnent 60g de produit de départ. Les fractions éluées par le mélange chloroforme-méthanol (2%) fournissent 33mg de produit 81 pur et 70mg de produit impur. Ce dernier est traité sur plaques préparatives de silice alcaline ; on isole à nouveau 60mg de 81, soit au total 93mg de 81 (25% de rendement). Le produit principal de la réaction (40%) est le produit de départ octahydrogéné et non cyclisé ; il n'a pas été étudié.

F = 106° (acétone).

Analyse : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

calc. %	C 76,06	H 8,45	N 9,90
tr. %	74,59	7,72	10,93.

U.V. : 213 ( $\log_{10}\epsilon=4,45$ ), 225 (4,64), 275 (3,93),  
291 (3,91) nm.

R.M.N. : .1 massif de 10 protons entre 1,05 et 2,20ppm (massif aliphatique) : H-3, H-4, H-3a, H-5, H-6 ;  
.1 multiplet de 2 protons centré à 2,72 : H-2 ;  
.1 doublet de 1 proton à 4,10 : H-2a ( $J_{H_{2a}-H_{3a}}=2,5\text{Hz}$ ) ;  
.1 massif de 4 protons entre 6,90 et 7,70 : H-7, H-8, H-9, H-10 (massif aromatique)  
.1 singulet élargi de 1 proton à 8,85 : NH.

26 - Préparation du méthoxycarbométhyl-1 hexahydro(1H,2H,3H,  
4H,5H,6H) pyrido[2,3-a] carbazole 83

a) Préparation du bromure de pyridinium 82

A une solution de 720mg de 79 dans 50ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1ml de bromoacétate de méthyle. Le mélange est mis à reflux pendant 4h30. Une fois le solvant chassé sous vide, on isole le sel de pyridinium 82 que l'on lave avec de l'éther ; on obtient 1,1g de sel, soit un rendement de 90%.

b) Cyclisation réductrice

Suivant la technique précédemment décrite, le sel 82 est hydrogéné en présence de 20mg d'oxyde de platine pendant 48h. Après traitement habituel, le résidu en solution chloroformique est filtré sur une colonne de silice (12g). Les fractions, éluées par le chloroforme, fournissent 100mg de 83 impur. Par chromatographie sur couche épaisse de silice alcaline, on obtient 34mg de 83 (rendement 8%) ; des produits perhydrogénés se forment en quantité prépondérante : produit de départ octahydrogéné (50%) et hexahydrogéné (10%) et n'ont pas été étudiés.

U.V. : 213 ( $\log_{10} \epsilon = 4,23$ ), 227 (4,45), 277 (3,76),  
285 (3,79), 292 (3,73) nm.

R.M.N. : .1 massif de 9 protons à 1,55ppm : H-3, H-4,  
H-3a, H-5, H-6 ;  
.1 multiplet de 2 protons centré à 2,65 : H-2 ;  
.1 singulet de 2 protons à 3,54 :  $\text{N}_0\text{CH}_2^-$  ;  
.1 singulet de 3 protons à 3,77 :  $-\text{C}-\text{OCH}_3$  ;  
.1 doublet de 1 proton à 3,87 : H-2a  
( $J_{\text{H}_2\text{a}-\text{H}_3\text{a}} = 2,5\text{Hz}$ ) ;  
.1 massif de 4 protons entre 6,90 et 7,75  
(massif aromatique) ;  
.1 singulet élargi à 9,85 : N-H.

27 - Préparation de 83 à partir de l'amine 81

Le composé 81, en solution dans le THF (19mg dans 4ml de THF) est traité par 15mg de bromoacétate de méthyle, en présence de N,N-diméthyl diamino-1,8 naphtalène (éponge à proton). Après 3h30 de reflux, le solvant et le réactif sont chassés sous vide ; le produit 83, en mélange, est séparé sur plaque préparative de silice alcaline. On recueille 9mg du composé 83, soit 48% de rendement.

28 - Préparation de l'oxo-12 octahydro(13H,1H,2H,3H,4H,5H,6H) indolo[3,2,1-i,j] pyrido[1,2,3-d,e] quinoxaline 74

A une solution de 20mg de 83 dans 4ml de benzène, on ajoute 2mg d'hydrure de sodium (4mg d'une suspension huileuse à 50% lavée dans l'hexane). La réaction est réalisée sous argon et à la température ordinaire. Après 5mn, on ajoute une goutte d'éthanol pour détruire l'excès d'hydrure de sodium, puis on jette dans 10ml d'eau ; on extrait par du chloroforme ; on isole 15mg du composé 74 (83% de rendement).

F = 132° (acétone).

Analyse : C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O

calc. (1 mole acétone) %	C 74,04	H 7,46	N 8,64	O 9,86
tr. %	74,71	7,28	8,90	9,11.

U.V. : 221 ( $\log_{10} \epsilon = 4,18$ ), 244 (4,40), 264 (4,06),  
296 (3,46), 303 (3,46) nm.

29 - Préparation du dérivé de Reissert 85a (ou 85b)

Une solution de 800mg de 62a dans 60ml de chlorure de méthylène est placée dans un ballon tricol surmonté d'un réfrigérant (relié à une hotte aspirante) ; une solution de 1,5g de cyanure de potassium dans 5ml d'eau est versée dans le ballon ; le mélange, sous agitation magnétique, est porté à reflux. Une solution de 1,8g de chlorure de benzoyle dans 10ml de THF est ajoutée goutte à goutte en plusieurs fois.

Après 36h, on rajoute du cyanure de potassium et ajuste régulièrement le goutte à goutte. Le mélange est jeté dans 200ml d'eau, extrait par du chloroforme, lavé huit fois à l'eau sodée et séché. Le résidu, préalablement adsorbé sur 4g de silice (confection d'une pâte dans le mélange chloroforme-méthanol (50-50)), est chromatographié sur une colonne de silice (16g) dans le benzène ; les fractions éluées par le mélange benzène-chloroforme (30%) fournissent 550mg du dérivé 85a, soit un rendement de 50%. Les fractions éluées par le chloroforme redonnent 200mg (25%) de produit de départ.

- 85a

F = 218° (déc.).

Analyse : C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O

calc. %	C 76,99	H 3,77	N 14,97
tr. %	76,73	3,73	14,70.

U.V. : 215 ( $\log_{10}\epsilon=4,54$ ), 229 (4,45), 272 (4,46),  
364 (4,15), 382 (4,18) nm.

- 85b

F = 197° (DMSO).

Analyse : C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

calc. (1 mole de DMSO) %	C 66,79	H 4,78	N 8,66
tr. %	66,61	4,75	8,66.

U.V. : 215 ( $\log_{10}\epsilon=4,57$ ), 229 (4,56), 272 (4,4),  
365 (4,18) nm.

30 - Préparation de l'oxo-12 cyano-6 dihydro(12H,13H) indolo[3,2,1-i,j] pyrido[2,3,4-d,e] quinoléine 75

A une solution glacée de 100mg de 85a, dans 10ml de diméthylformamide, sous barbotage d'argon, on ajoute 8mg d'hydrure de sodium ; on laisse réagir pendant 10mn sous agitation magnétique. Une solution (0,06ml dans 2ml de diméthylformamide) d'iodoacétate d'éthyle est additionnée par un lent

goutte à goutte. On laisse la réaction se poursuivre pendant 18h à une température proche de 0°. L'hydrure de sodium restant est détruit par 1ml d'éthanol, puis le diméthylformamide est chassé sous vide. Le résidu est repris dans un mélange eau sodée-éthanol (5ml de soude 1N, 2ml d'éthanol), puis extrait par du chloroforme, lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Le produit brut de réaction est chromatographié sur plaque préparative de silice alcaline ; l'élution par le mélange chloroforme-méthanol (10%) donne 17mg de 75 (25% de rendement) et 5mg de 88 (7%)

- 75

U.V. : 214 ( $\log_{10} \epsilon = 4,03$ ), 264 (3,88), 303 (3,54),  
323 (3,53), 355 (3,40), 429 (3,36), 458 (3,36) nm.

Le spectre de R.M.N. ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ) à 240MHz de 75 permet de distinguer : .1 singulet à 5,1ppm : H-13 ;  
.1 multiplet à 7,1 : H-8 ou H-9 ;  
.1 multiplet à 7,3 : H-9 ou H-8 ;  
.1 doublet à 7,8 : H-7 ;  
.1 massif à 8,3 : H-2, H-3, H-5, H-10.

- 88

U.V. : 213 ( $\log_{10} \epsilon = 3,96$ ), 228 (3,92), 264 (3,79),  
285 (3,53), 328 (3,45), 352 (3,26), 421 (3,30),  
448 (3,30) nm.

**BIBLIOGRAPHIE**

- [1a]. L. SZPORNY, S. SCHEINDLIN et N. RUBIN,  
en 1955.
- [1b]. Cf. données bibliographiques et historiques des  
Laboratoires DAUSSE.
- [2] . A.M. PATTERSON, L.T. CAPELL et D.F. WALKER,  
The "Ring Index", 2eme Ed., 1960.
- [3] . F.R. STERMITZ,  
dans Organic Photochemistry, Ed. O.L. Chapman,  
Marcel Dekker Inc., New-York, 1967, vol. 1.
- [4] . C. DIENG, C. THAL, H.-P. HUSSON et P. POTIER,  
J. of Het. Chem., 1975, 45.
- [5] . H.-P. HUSSON, C. THAL, P. POTIER et W. WENKERT,  
J. Org. Chem., 1970, 35, 442.
- [6] . E.V. BLACKBURN et C.J. TIMMONS,  
Quart. Rev. Chem. Soc., 1969, 23, 482.
- [7] . S.M. KUPCHAN et H.C. WORMSER,  
Tetrahedron Letters, 1965, 359.
- [8] . P.G. SAMMES,  
Quart. Rev. Chem. Soc., 1970, 24, 37.
- [9] . A. BROMBERG et K.A. MUSZKAT,  
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 2860.
- [10] . M.V. SARGENT et C.J. TIMMONS,  
J. Chem. Soc., 1964, 5544.
- [11] . F.B. MALLORY, J.T. GORDON et C.S. WOOD,  
J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 3094.
- [12] . F.B. MALLORY et C.W. MALLORY,  
J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 6041.
- [13] . T. KNITTEL-WISMONDKY, G. FISCHER et E. FISCHER,  
Tetrahedron Letters, 1972, 2853.
- [14] . T. KNITTEL-WISMONSKY, G. FISCHER et E. FISCHER,  
Chem. Comm., 1972, 84.
- [15] . G. FISCHER, K.A. MUSZKAT et E. FISCHER,  
J. Chem. Soc., 1968, 1156.

- [16] . G.S. HAMMOND, J. SALTIEL, A.A. LAMOLA, N.J. TURRO, J.S. BRADSHAW, D.O. COWAN, R.C. COUNSELL, V. VOGT et C. DALTON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 3197.
- [17] . Th. J.H.M. CUPPEN, W.H. LAARHOVEN et R.J.F. NIVARD, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1968, 87, 687.
- [18] . S.W. ORGAN, D.D. MORGAN et M. ORCHIN, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 3801.
- [19] . S.W. ORGAN, D.D. MORGAN et M. ORCHIN, *Tetrahedron Letters*, 1972, 1789.
- [20] . M. SCHOLZ, M. MUHLSTÄDT et F. DIETZ, *Tetrahedron Letters*, 1967, 665.
- [21] . M. SCHOLZ, M. MUHLSTÄDT et F. DIETZ, *Tetrahedron*, 1968, 24, 6845.
- [22] . W.M. MOORE, D.D. MORGAN et F.R. STERMITZ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, 85, 829.
- [23] . T.D. DOYLE, W.R. BENSON, N. FILIPESCU et D. BANES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 6371.
- [24] . Th. J.H.M. CUPPEN et W.H. LAARHOVEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 5914.
- [25] . T.D. DOYLE, W.R. BENSON et N. FILIPESCU, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, 98, 3262.
- [26] . K.A. MUSZKAT, et E. FISCHER, *J. Chem. Soc.*, 1967, (B), 662.
- [27] . F.B. MALLORY, J.T. GORDON et C.S. WOOD, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, 85, 829.
- [28] . R. SRINIVASAN et J.N. HSU, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2816.
- [29] . C.E. LOADER, M.V. SARGENT et C.J. TIMMONS, *Chem. Comm.*, 1965, 27.
- [30] . H.H. PERKAMPUS et G. KASSEBEER, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1966, 696, 1.
- [31] . P.L. KUMLER et R.A. DYBAS, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 125.
- [32] . J.C. HAVLICEK, M.P. CAVA, A. LINDERT et R.J. SPANGLER, *Tetrahedron Letters*, 1966, 2936.
- [33] . N.C. YANG, G.R. LENZ et A. SHANI, *Tetrahedron Letters*, 1966, 2941.

- [34] . V.M. CLARK et A. COX,  
*Tetrahedron*, 1966, 22, 3421.
- [35] . G.R. LENZ et N.C. YANG,  
*Chem. Comm.*, 1967, 1136.
- [36] . D. COHYLAKIS, G.J. HIGNETT, K.V. LICHMAN et J.A. JOULE,  
*J. Chem. Soc.*, 1974, P.T.I., 1518.
- [37] . C.E. LOADER et C.J. TIMMONS,  
*J. Chem. Soc.*, 1966, (C), 1078
- [38] . C.E. LOADER et C.J. TIMMONS,  
*J. Chem. Soc.*, 1968, (C), 330.
- [39] . Y.J. LEE, D.G. WHITTEN et L. PEDERSEN,  
*J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 6330.
- [40] . G. GALIAZZO, P. BORTOLUS et F. MASETTI,  
*J. Chem. Soc.*, 1975, P.T.I., 1712.
- [41] . G. GALIAZZO, P. BORTOLUS, G. CAUZZO et U. MAZZUCATO,  
*J. Het. Chem.*, 1969, 6, 465.
- [42] . D.G. WHITTEN et Y.J. LEE,  
*J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 415.
- [43] . D.G. WHITTEN et Y.J. LEE,  
*J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 9142.
- [44] . S.O. DE SILVA et V. SNIECKUS,  
*Can. J. Chem.*, 1974, 52, 1294.
- [45] . P.L. KUMLER et R.A. DYBAS,  
*J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3825.
- [46] . W.C. FLEMING, W.W. LEE et D.W. HENRY,  
*J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4404.
- [47] . C. DIENG,  
Thèse de Doctorat 3ème cycle, Orsay, 1971.
- [48] . G. GALIAZZO, P. BORTOLUS et G. CAUZZO,  
*Tetrahedron Letters*, 1966, 3717.
- [49] . W. CARRUTHERS et N. EVANS,  
*J. Chem. Soc.*, 1974, P.T.I., 421.
- [50] . D.J. COLLINS et J.J. HOBBS,  
*Aust. J. Chem.*, 1967, 20, 1965.
- [51] . C. RICHE, A. CHIARONI, H. DOUCERAIN,  
R. BESSELIEVRE et C. THAL,  
*Tetrahedron Letters*, 1975, 4567.

- [52] . A.R. KATRITZKY et R.A. JONES,  
J. Chem. Soc., 1960, 2947.
- [53] . C.L. ANGYAL et R.L. WERNER,  
J. Chem. Soc., 1952, 2911.
- [54] . E.A. STECK et G.W. EWING,  
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3397.
- [55] . D.J. COLLINS et J.J. HOBBS,  
Aust. J. Chem., 1974, 27, 1731.
- [56] . H.-P. HUSSON, C. THAL, P. POTIER et E. WENKERT,  
Chem. Comm., 1970, 480.
- [57] . E. WENKERT et B. WICKBERG,  
J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 4914.
- [58] . M. USKOKOVIC, H. BRUDERER, C. von PLANTA,  
T. WILLIAMS et A. BROSSI,  
J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 3364.
- [59] . T.A. CRABB, R.F. NEWTON et D. JACKSON,  
Chem. Rev., 1971, 71, 109 et références citées.
- [60] . T. IMBERT,  
Thèse de Doctorat Ingénieur, Orsay, 1971.
- [61] . M. KARPLUS,  
J. Chem. Phys., 1959, 30, 11.
- [62] . M. KARPLUS,  
J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2870.
- [63] . A. REISSERT,  
Chem. Ber., 1905, 3415.
- [64] . J. WEINSTOCK et V. BOEKELHEIDE,  
Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 641.
- [65] . A.H. JACKSON, G.W. STEWARD, G.A. CHARNOCK et J.A. MARTIN,  
J. Chem. Soc., Perkin I, 1974, 1911.
- [66] . M. DAMAK, A. AHOND, H. DOUCERAIN et C. RICHE,  
Chem. Comm., 1976, 510.
- [67] . H. STOUT et L.H. JENSEN,  
X-Ray Structure Determination. London : Collier-Mac Millan.
- [68] . O. SAYRE,  
Acta Cryst., 1955, 5, 473.
- [69] . W. COCHRAN,  
Acta Cryst., 1955, 8, 473.

- [70] . H. HAUPTMAN et J. KARLE,  
*Acta Cryst.*, 1953, 6, 473.
- [71] . I.L. KARLE et J. KARLE,  
*Acta Cryst.*, 1966, 20, 555.
- [72] . G. GERMAIN, P. MAIN et M.M. WOOLFSON,  
*Acta Cryst.*, 1968, B24, 91.
- [73] . G. GERMAIN, P. MAIN et M.M. WOOLFSON,  
*Acta Cryst.*, 1971, A27, 368.
- [74] . C. RICHE,  
*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1970, 271, 396.
- [75] . J. KARLE et H. HAUPTMAN,  
*Acta Cryst.*, 1956, 9, 635.
- [76] . C. RICHE,  
*Acta Cryst.*, 1973, A29, 133.
- [77] . P.A. DOYLE et P.S. TURNER,  
*Acta Cryst.*, 1968, A24, 390.
- [78] . R.F. STEWARD, E.R. DAVIDSON et W.T. SIMPSON,  
*J. Chem. Phys.*, 1965, 42, 3175.
- [79] . C. ALTONA, C. GEISE et C. ROMERS,  
*Tetrahedron*, 1968, 24, 13.
- [80] . R. BUCOURT et D. HAINAUT,  
*Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1965, 1366.
- [81] . P. GONORD, C. DURET, C. VIBET, J. SALSET et S.K. KAN,  
*Rev. Sci. Instrum.*, 1973, 44, 1725.